

**SYNTHESE UND CIRCULARDICHROISMUS
VON OPTISCH AKTIVEN
2,3,6,7-TETRAHYDRO-1H,5H-BENZO (ij) CHINOLIZIN-DERIVATEN**

**DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum**

**vorgelegt von
Karl Netzke**

Bochum 1987

SYNTHESE UND CIRCULARDICHROISMUS
VON OPTISCH AKTIVEN
2,3,6,7-TETRAHYDRO-1H,5H-BENZO (ij)CHINOLIZIN-DERIVATEN

DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Karl Netzke

Bochum 1987

Erster Gutachter : Prof. Dr. Dr. G. Snatzke

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. W. Kirmse

Dritter Prüfer : Prof. Dr. K. Wieghardt

Meinen Eltern

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Experimente wurden in der Zeit von September 1982 bis Oktober 1986 unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. Dr. G. SNATZKE

am Lehrstuhl für Strukturchemie der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. Dr. G. Snatzke danke ich für sein stetes Interesse an dieser Arbeit und für wertvolle Ratschläge zur Interpretation der CD-Spektren.

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Lehrstuhls für das gute Arbeitsklima, ohne das eine fruchtbare Arbeit nicht möglich ist.

Folgenden Damen und Herren danke ich besonders für ihre Unterstützung:

Frau Dipl. Chem. P. Wagner, Frau Dipl. Chem. D. Rosenbaum für die Messung der 400-MHz-NMR-Spektren;

Herrn Dipl. Ing. U. Wagner für die Anleitung zur Messung der CD-Spektren;

Herrn Dr. H. Klein für synthetische und praktische Hinweise;

Herrn und Frau Sauerbier für die Bereitstellung von Chemikalien und Arbeitsmitteln und die Unterstützung bei den "nicht-chemischen" Problemen;

Herrn Dr. D. Müller und Mitarbeitern für die Aufnahme der Massenspektren.

INHALTSVERZEICHNIS

	- Seite -
<u>1. Einleitung</u>	1
<u>2. Theoretischer Teil</u>	3
2.1. Elektronische Übergänge des Benzolchromophors	3
2.1.1. Das UV-Spektrum des Benzols	3
2.1.2. Das UV-Spektrum des Anilin	5
2.1.3. Spektroskopische Momente nach Platt und Petruska	8
2.1.4. Nomenklatur der Übergänge	9
2.2. Der CD von Benzolderivaten	10
2.2.1 Allgemeine Grundlagen	10
2.2.2. Einteilung der Chromophore	11
<u>3. Synthesepplan</u>	13
3.1. Synthese von Tetrahydrobenzo- chinolizinen	13
3.1.1. Darstellung einer Ausgangsverbindung	13
3.1.2. Substitution am Aromaten	15
3.2. Synthese optisch aktiver Tetrahydro- benzochinolizine	17
3.2.1. Allgemeines	17
3.2.2. Optisch aktive Tetrahydrobenzochinolizine durch chromatographische Diastereomeren- trennung	18
3.2.3. Versuch einer direkten Racematspaltung an einer chiralen stationären Phase	24
3.2.4. Derivate für CD-Untersuchungen aus (+)- <u>15</u> , (-)- <u>15</u> , (+)- <u>16</u>	26

3.2.5.	Bestimmung der Enantiomerenreinheit von (-)- <u>15</u> , (+)- <u>16</u>	29
3.2.6.	Optisch aktive Tetrahydrobenzochinolizine durch klassische Racematspaltung	32
3.2.7.	Derivate für CD-Untersuchungen aus <u>40</u>	35
3.2.8.	Versuche zur Synthese von Styrolderivaten	39
3.2.9.	Bestimmung der Enantiomerenreinheit von <u>40</u>	40
3.2.10.	Versuch der Synthese in 2-Stellung substituierter Tetrahydrobenzochinolizine	42
<u>4.</u>	<u>Ergebnisse</u>	46
4.1.	CD- und UV-Werte (Tabellen)	46
4.2.	Auswahl von Spektren	50
4.3.	Auswertung	58
4.3.1.	Symmetrieeigenschaften von Tetrahydrobenzochinolizinen	58
4.3.2.	Offenkettige Verbindungen	65
4.3.3.	In 3- und 3,9-Stellung substituierte Tetrahydrobenzochinolizine	67
4.3.4.	In 1- und 1,9-Stellung substituierte Tetrahydrobenzochinolizine	70
4.3.5.	Arylketone	73
<u>5.</u>	<u>Zusammenfassung</u>	76
<u>6.</u>	<u>Experimenteller Teil</u>	78
<u>7.</u>	<u>Literaturverzeichnis</u>	131
<u>8.</u>	<u>Lebenslauf</u>	137
	Verzeichnis der Abkürzungen	79

1. EINLEITUNG

Seit langer Zeit schon sind optische Rotationsdispersion (ORD) und in neuerer Zeit auch Circular dichroismus (CD) bewährte Verfahren zur Strukturaufklärung von Molekülen¹⁾.

Um CD-Effekte zu interpretieren, versuchte man theoretisch fundierte empirische Regeln zu finden, die es erlauben, Größe und Vorzeichen des Cottoneseffektes (CE) mit der absoluten Konformation zu korrelieren.

So haben sich auch zahlreiche Veröffentlichungen mit dem CD des Benzolchromophors beschäftigt. In dieser Arbeit sollen die chiroptischen Eigenschaften des durch einen Stickstoff stark gestörten aromatischen Chromophors untersucht werden, um Informationen zu gewinnen, so daß aus den CE Aussagen gemacht werden können über die absolute Konformation oder Konfiguration unbekannter Verbindungen. Um die konformative Beweglichkeit weitgehend einzuschränken, sollte ein 2,3,6,7-Tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizingerüst aufgebaut werden (vgl. HOFFMANN²⁾, der für seine Zwecke ein Hexahydrophenalensystem benutzte). Da dieses Strukturelement in der Natur selten vorkommt, sind in der Literatur auch nur wenige Informationen zu finden im Vergleich zu den häufig vorkommenden Tetrahydroisochinolinalkaloiden, über die man eine Fülle von Daten (auch CD-Daten) zusammentragen kann. Bei den Tetrahydrobenzochinolizinen (zur Verwandtschaft mit Tetrahydrochinolinen s. S. 80) ist bisher offensichtlich noch keine Korrelation der Stereochemie und der CD-Daten versucht worden.

An Modellverbindungen für die UV- und CD-Spektroskopie werden außerordentlich hohe Reinheitsanforderungen gestellt, da schon Spuren einer Verunreinigung mit großem $\epsilon/\Delta\epsilon$ die Spektren stark

beeinflussen können.

Die hier dargestellten Verbindungen erwiesen sich oftmals als nicht sehr stabil. Jedoch konnte an mehreren Beispielen gezeigt werden, daß die Substanzen in den stark verdünnten Lösungen stabil genug für die CD-Messungen waren. Mehrmaliges Vermessen der gleichen Lösung im Abstand von mehreren Tagen ergab keine Veränderung des CD-Spektrums, obwohl die gleichen Substanzen nach mehreren Tagen Lagerung bei Raumtemperatur sich deutlich rot verfärbten.

2. THEORETISCHER TEIL

2.1. ELEKTRONISCHE ÜBERGÄNGE DES BENZOLCHROMOPHORS

2.1.1. DAS UV-SPEKTRUM DES BENZOLS

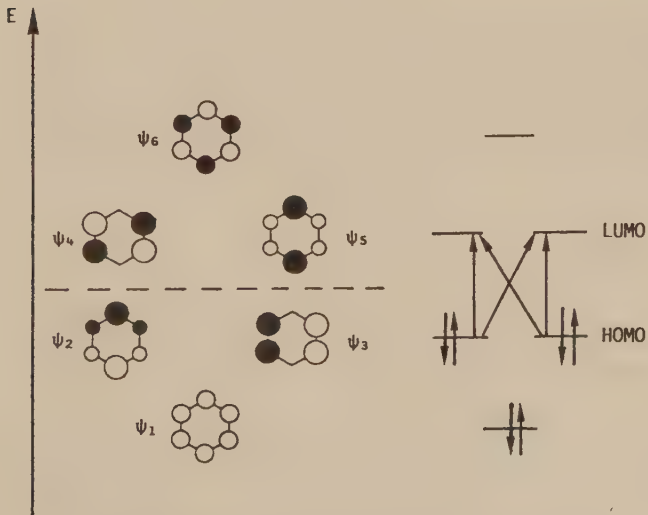
Das UV-Spektrum des Benzols zeigt drei Übergänge³⁾:

$\epsilon = 184 \text{ nm } (\lambda = 68000) \text{ } \beta\text{-Bande}$

$\epsilon = 204 \text{ nm } (\lambda = 8800) \text{ } p\text{-Bande}$

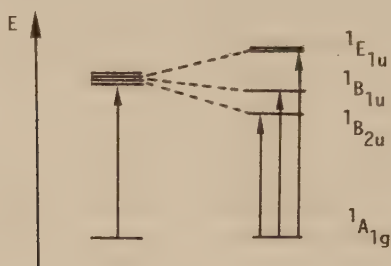
$\epsilon = 254 \text{ nm } (\lambda = 250) \text{ } \alpha\text{-Bande}$

Die letzte Bande hat eine ausgeprägte Feinstruktur. Durch intensive Arbeit^{4,5)} wurde nachgewiesen, daß diese Übergänge durch Elektronenanregung vom höchsten besetzten Molekülorbital (HOMO) in das tiefste unbesetzte Molekülorbital (LUMO) entstehen (im Rahmen der HÜCKEL-THEORIE):



HMO-Termschema des Benzols für das π -System²¹⁾

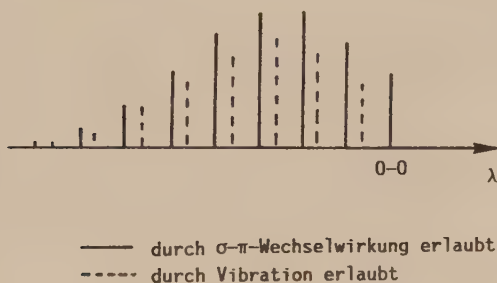
Der Elektronenübergang vom HOMO zum LUMO sollte also vierfach entartet sein; dies wird jedoch nicht beobachtet. Erst die Berücksichtigung von Coulomb- und Elektronenkonfigurations-Wechselwirkung liefert eine passende theoretische Beschreibung. Die entarteten Zustände spalten in drei neue Zustände auf, was zu dem oben beschriebenen Aussehen des UV-Spektrums führt.



Aus gruppentheoretischen Überlegungen am MO-Schema der π -Elektronen des Benzols (Punktgruppe D_{6h}) kann man dem HOMO die Bezeichnung e_{1g} , dem LUMO e_{2u} zuordnen. Durch formale Multiplikation von e_{1g} und e_{2u} erhält man nach Aufspaltung in irreduzible Darstellungen nach BURNSIDE für diese $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergänge die Symmetrie E_{1u} , B_{1u} und B_{2u} .

Die Gruppentheorie zeigt ferner, daß bei Benzol nur der E_{1u} -Übergang erlaubt ist ($\lambda = 184 \text{ nm}$, $\epsilon = 68000$). Er hat ein in der x,y-Ebene (Ringebene) polarisiertes Übergangsmoment. Die beiden anderen Übergänge sind an sich verboten. Sie können jedoch mehr oder weniger erlaubt sein, wenn im elektronisch angeregten Zustand zusätzlich auch solche Molekülschwingungen angeregt sind, die die D_{6h} -Symmetrie verringern. Eine entscheidende Schwingung für die Durchbrechung des Symmetrieverbots ist nach SKLAR und TELLER⁶⁾ die e_{2g} -Schwingung (520 cm^{-1}) des elektronisch angeregten Zustands. Die D_{6h} -Sym-

metrie des π -Systems kann auch durch Substitution gestört werden. Konjugation mit π -Elektronen sowie Hyperkonjugation mit σ -Bindungen generiert ebenfalls ein geringes elektrisches Übergangsmoment. Dadurch bedingt beobachtet man außer der durch Vibration erlaubten Serie auch noch eine zweite. Durch Überlagerung der Einflüsse kann eine komplexe Feinstruktur der α -Bande entstehen:



Die durch σ - π -Wechselwirkung erlaubte Serie kann meistens durch das Auftreten eines 0-0-Übergangs identifiziert werden. Auf diesen Übergang baut sich als dominierende Schwingungsreihe diejenige mit den Quanten der totalsymmetrischen "Atmungsschwingung" auf (in Benzol a_{1g} , 920 cm^{-1})⁷⁾.

2.1.2. DAS UV-SPEKTRUM DES ANILIN

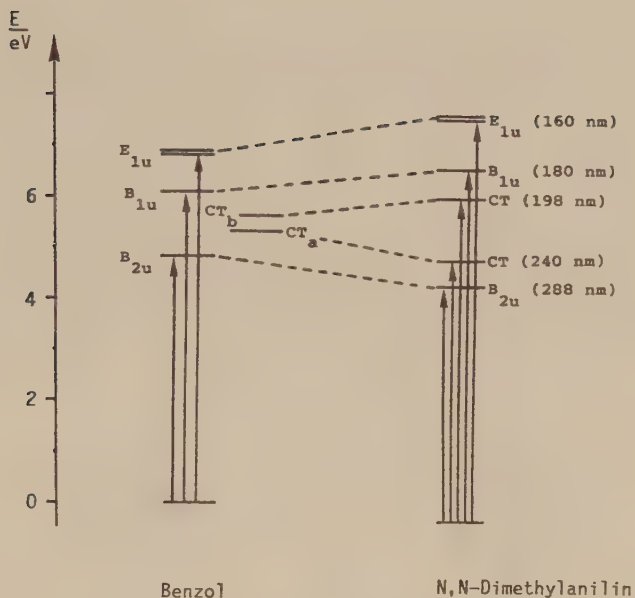
Befinden sich am Benzolring nun nicht mehr schwach störende Gruppen (z. B. Alkyl, Halogen), sondern Gruppen mit einsamen Elektronenpaaren oder π -Systeme, die stark mit dem Benzolchromophor wechselwirken, so erhält man im Grunde einen neuen, stark erweiterten Chromophor. In diesen Fällen geht die

Feinstruktur meist verloren und Intensität sowie Wellenlänge des Absorptionsmaximums steigen.

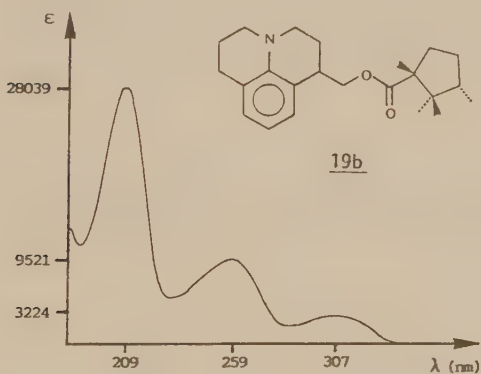
Die Wechselwirkung zwischen nichtbindenden Elektronenpaaren von Heteroatomen, die an den Ring gebunden sind, und den π -Elektronen des aromatischen Ringes ist am wirkungsvollsten, wenn das nichtbindende p-Orbital und die π -Orbitale des Ringes parallel stehen.

Zusätzlich zu den genannten Veränderungen (Intensitätsänderung und Verschiebung der Wellenlänge des Absorptionsmaximums) beobachtet man bei Anilin-Derivaten noch zusätzliche Banden im UV-Spektrum, die man einer sogenannten "charge transfer"-Wechselwirkung zwischen Elektronendonator (hier: NH_2 , NHCH_3 etc.) und Elektronenakzeptor (Benzolring) zuschreibt⁸⁾ (Zusätzliche Banden dieser Art können nicht bei Phenol oder Toluol beobachtet werden). Eine theoretische Behandlung dieses Problems, in der die Substituenteneffekte als schwache Störungen der Energiezustände des Benzols angesehen werden, kann hier also nicht mehr angewendet werden!

NAGAKURA et al.⁸⁾ haben sorgfältige Untersuchungen und Rechnungen an Anilinderivaten durchgeführt und unzweifelhaft die Lage dieser CT-Banden festgelegt. Im Diagramm sieht man, daß die CT-Banden zwischen die B_{2u} - und B_{1u} -Bande eingeschoben erscheinen.



Die folgende Abbildung zeigt als Beispiel das UV-Spektrum eines Tetrahydrobenzochinolizinderivates.



2.1.3. Spektroskopische Momente nach Platt und Petruska

PLATT^{4,9)} und PETRUSKA¹⁰⁾ haben den Einfluß von Störgruppen untersucht und die Veränderung der Dipolstärke durch unterschiedliche Substitution quantitativ zu erfassen versucht. Hierfür führten sie das "spektroskopische Moment" eines Substituenten ein. Spektroskopische Momente sind Vektoren, die beim 1L_b - und 1L_a -Übergang wie in der Zeichnung dargestellt zu legen sind.



α-Bande



p-Bande

Von PLATT⁹⁾ und PETRUSKA¹⁰⁾ wurden zahlreiche q-Werte (die Größe des spektroskopischen Moments wird durch den empirischen q-Wert beschrieben) empirisch ermittelt, durch die sich die elektrischen Übergangsmomente von substituierten Benzolen gut abschätzen lassen.

PETRUSKA¹⁰⁾ stellte außerdem folgende Gleichung zur Berechnung der O-O-Übergänge substituierteter Benzole auf, wobei sowohl die Art der Substituenten als auch deren Substitutionsmuster berücksichtigt werden.

$$\Delta \tilde{\nu} = [\sum v_m \exp(i 2\pi m/3)]^2 - 0,2 [\sum v_m (-1)^m]^2 + \sum l_m$$

$\Delta \tilde{\nu}$ = Unterschied zwischen der Frequenz des 0-0-Übergangs von Benzol (berechnet) und der des substituierten Benzols.

l, v = empirische Parameter für den jeweiligen Substituenten
 m = Numerierung der Kohlenstoffe im Benzolring

2.1.4. NOMENKLATUR DER ÜBERGÄNGE

Da für die Übergänge verschiedene Nomenklaturen nebeneinander benutzt werden, hier noch einmal in Tabellenform eine Übersicht:

Gruppentheorie	PLATT	CLAR
${}^1E_{1u}$	1B	β
${}^1B_{1u}$	1L_a	p
${}^1B_{2u}$	1L_b	α

2.2. DER CIRCULARDICHROISMUS VON BENZOLDERIVATEN

2.2.1. ALLGEMEINE GRUNDLAGEN^(1a-f)

Der CD eines Übergangs ist durch zwei Parameter charakterisiert:

1. Durch verschieden starke Absorption der entgegengesetzt circularpolarisierten Lichtstrahlen:

$$\Delta\epsilon = \epsilon_l - \epsilon_r \neq 0$$

2. Durch die Rotationsstärke R, die der Fläche unterhalb der CD-Kurve proportional ist. R beschreibt den CE quantitativ. Aus der Theorie folgt für die Rotationsstärke:

$$R = \mu \cdot m \cdot \cos(\vec{\mu}, \vec{m})$$

Sie ist gleich dem Imaginärteil des Skalarproduktes eines elektrischen Übergangsmomentes $\vec{\mu}$ und eines magnetischen Übergangsmomentes $\vec{m}$.

Diese Gleichung zeigt nicht nur, daß ein $\vec{\mu}$ und $\vec{m}$ vorhanden sein müssen, damit CD auftritt, sondern auch, daß die beiden Vektoren nicht orthogonal sein dürfen, da sonst $\cos(\vec{\mu}, \vec{m})$ Null wird (wie z. B. bei achiralen Molekülen). $\vec{\mu}$ und $\vec{m}$ kann man in ihre Komponenten zerlegen:

$$R = (\vec{\mu} \cdot \vec{m}) = \mu_x m_x + \mu_y m_y + \mu_z m_z$$

Zum direkten Vergleich der Momente relativ zum Benzolring muß die unterschiedliche Lage des Koordinatensystems in Abhängigkeit von der Substitution berücksichtigt werden. Als

Vereinfachung erweist es sich hier, von Momenten, die in der Ringebeine ($\vec{\mu}_{\parallel} \vec{m}_{\parallel}$), und solchen, die senkrecht zur Ringebeine ($\vec{\mu}_{\perp} \vec{m}_{\perp}$) liegen, zu sprechen.

$$R = (\vec{\mu}_{\parallel} \vec{m}_{\parallel}) + (\vec{\mu}_{\perp} \vec{m}_{\perp})$$

2.2.2. EINTEILUNG DER CHROMOPHORE

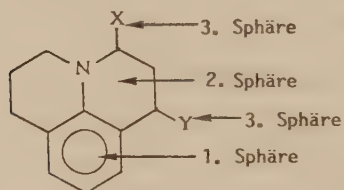
Wie die Gruppentheorie lehrt, ist es nur bei chiralen Chromophoren möglich, daß $\vec{\mu}$ und $\vec{m}$ Komponenten in der gleichen Richtung aufweisen. Nur bei solchen kann also in nullter Näherung ein CD auftreten.

MOSCOWITZ¹¹⁾ teilte chirale Moleküle in zwei Klassen ein:

1. Moleküle mit inhärent chiraalem Chromophor,
2. Moleküle mit lokal achiraalem Chromophor, der durch seine chirale Umgebung gestört wird¹²⁾.

Aus der Gruppentheorie ergibt sich, daß im achiralen Fall 2. $\vec{m}$ und $\vec{\mu}$ orthogonal sind, woraus $\cos(\vec{\mu}, \vec{m}) = 0$ folgt und kein CE erwartet werden kann. Daß dennoch ein CE auftritt, liegt daran, daß zu dem jeweils vorhandenen Übergangsmoment das dazu passende in derselben Richtung von einem anderen, energetisch benachbarten Übergang "gestohlen" wird. Dieser andere Übergang kann im selben Chromophor lokalisiert sein (intrachromophoral) oder aber in einem zweiten (interchromophoral).

Da festgestellt wurde, daß die Größe der Rotationsstärke im wesentlichen von dem Abstand der chiralen Störung zum Chromophor abhängt, wurde MOSCOWITZ's Klasse 2. von SNATZKE weiter aufgespalten^{1e)}. Dazu wird das Molekül in Sphären aufgeteilt:



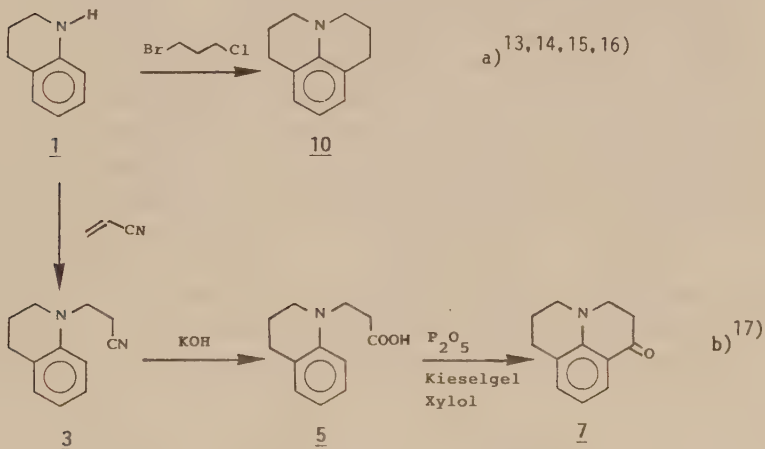
Der Chromophor selbst bildet die 1. Sphäre, ein Ring, in den der Chromophor eingebaut ist, die 2. Sphäre, Substituenten und weitere Ringe, die daran geknüpft sind, die 3. Sphäre u.s.w.

3. SYNTHESEPLAN

3.1 SYNTHESE VON 2,3,6,7-TETRAHYDRO-1H,5H-BENZO (ij)CHINOLIZINEN

3.1.1 DARSTELLUNG EINER AUSGANGSVERBINDUNG

Nach dem Studium der Literatur bieten sich zwei Wege an, die schnell zu dem gewünschten tricyclischen System führen:



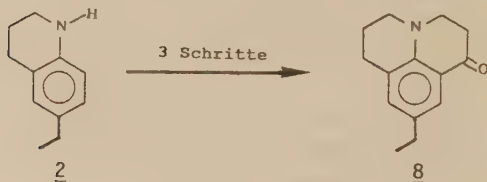
Auf dem Weg a) gelangt man in guten Ausbeuten sehr einfach zu 10, einem Molekül, das keine funktionelle Gruppe trägt, die man bei der weiteren Synthese verwenden könnte. Da es jedoch so einfach in guten Ausbeuten und schnell darzustellen war, versuchte ich zunächst, eine funktionelle Gruppe einzuführen. Geeignet erschienen mir eine Bromierung in benzyli-scher Stellung oder eine Oxidation der benzyli-schen Methylen-gruppe. Reaktionen mit dem Aromaten wurden von vielen Autoren ^{16,18,19,20)} durchgeführt; es gibt jedoch keine Hinwei-se in der Literatur, wie man funktionelle Gruppen am alipha-

tischen Molekülteil einführen könnte.

Radikalische Bromierung mit NBS oder mit Brom unter Einwirkung von Licht führte nur zu Teer. Oxidation der benzyllischen Methylengruppe mit Cerammoniumnitrat oder mit Natriumdichromat in Essigsäure-Acetanhydrid-Gemisch führte zur Zerstörung des Moleküls.

Nach diesen Schwierigkeiten gewann Weg b) zunehmend an Attraktivität. Das Nitril 3 und die Säure 5 konnten in hervorragenden Ausbeuten (in manchen Ansätzen quantitativ) dargestellt werden. Die beschriebene Cyclisierung zu 7 in siedendem Xylol in Gegenwart von Phosphorpentoxid und Kieselgel gelang nur mit der in der Literatur beschriebenen Ausbeute von 40 % und war nicht zu optimieren. Austausch von P_2O_5 gegen Sicapent machte es einfacher, die Mischung gut zu rühren und aufzuarbeiten. Ein Versuch, den Ringschluß in Polyphosphorsäure durchzuführen, brachte nur eine Ausbeute von 4 %.

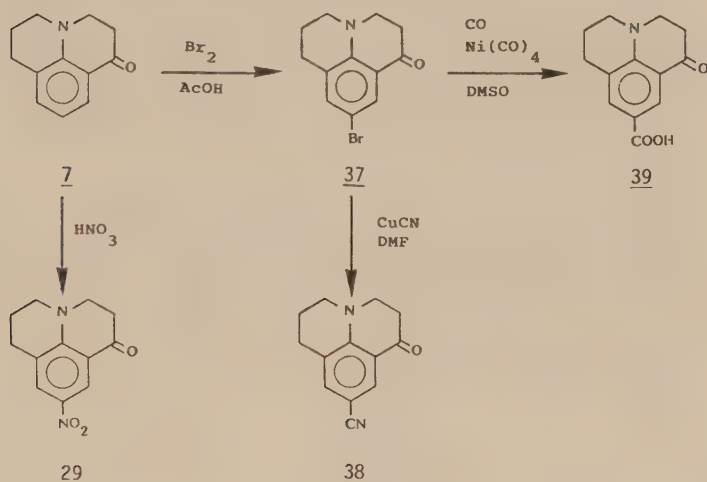
Setzt man ein substituiertes Tetrahydrochinolin ein (hier 6-Ethyltetrahydrochinolin), so gelangt man zu Tetrahydrobenzochinolizinen, die im aromatischen Ring substituiert sind.



Somit erwies sich Weg b) als brauchbar, um eine geeignete Ausgangsverbindung in akzeptabler Ausbeute zu gewinnen.

3.1.2. SUBSTITUTION IM AROMATEN

Da es später einmal interessant sein könnte, am Aromaten zu substituieren, wurden mit dem erhaltenen Keton einige Reaktionen auf ihre Brauchbarkeit geprüft.

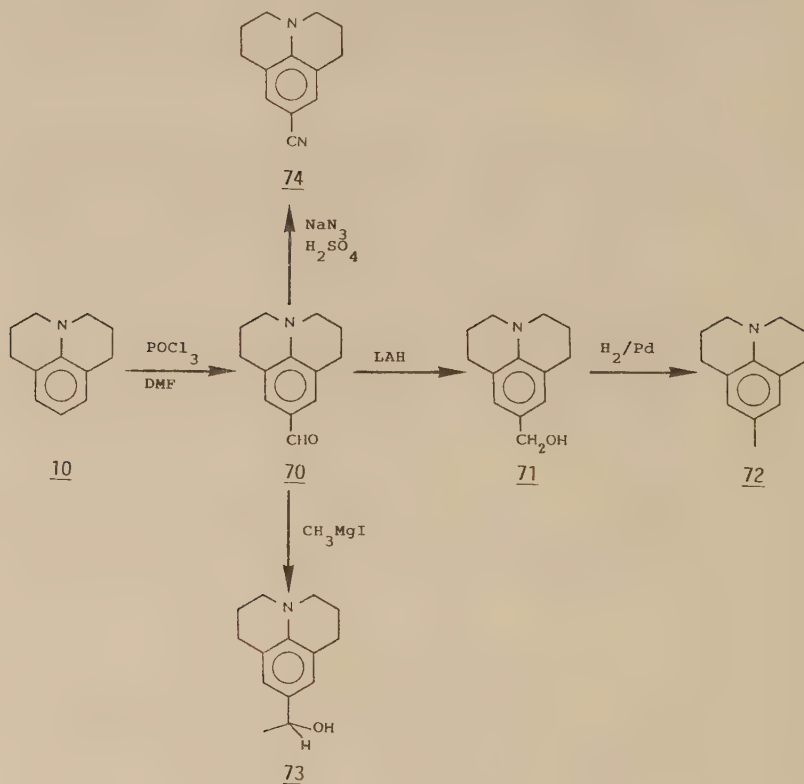


Das Keton 7 wurde in guter Ausbeute in Eisessig bei 0 °C mit konzentrierter Salpetersäure nitriert²⁰⁾. Kristallisation lieferte 29 als goldfarbene, glitzernde Kristalle.

In ebenfalls guter Ausbeute wurde das Keton mit Brom in CCl_4 in Gegenwart von FeCl_3 bei 0 °C bromiert²²⁾.

Ausgehend von dem Bromid 37 wurden das Nitril 38^{23,71,72)} und die Säure 39^{24,25,26)} synthetisiert.

Weiterhin wurden auch noch am unsubstituierten System 10 Reaktionen durchgeführt, die zum Teil in der Literatur beschrieben sind¹⁸⁾.



Die VILSMEIER-HAACK-Reaktion zum Aldehyd 70 verläuft hier quantitativ, war aber mit dem Keton 7 nicht durchführbar!

3.2. SYNTHES E CHIRALER TETRAHYDROBENZOCINOLIZINE

3.2.1. ALLGEMEINES

Das achirale tricyclische Grundgerüst dieser Verbindungsklasse ist schon seit 1891 durch REISSERT²⁷⁾ bekannt^{*)}. Auch wurde viel Arbeit geleistet, um dieses System in verschiedenster Weise zu substituieren^{15,16,18,19,20}.

Bisher hat sich jedoch noch keine Arbeitsgruppe mit der Synthese optisch aktiver Benzochinolizine beschäftigt. Optische Aktivität ist aber für unsere Untersuchungen unabdingbare Voraussetzung. So wurden zwei Strategien entwickelt, optisch aktive Substanzen dieser Verbindungsklasse zu synthetisieren:

1. Synthese des Zielmoleküls, Bildung von Diastereomeren, chromatographische Trennung der Diastereomeren und Abspaltung der optisch aktiven Hilfsgruppe. Es bleibt allerdings die Ungewißheit, ob auf einer geeigneten Stufe auch wirklich eine Trennung durchgeführt werden kann.

Da für CD-Messungen nur 1 - 3 mg Substanz benötigt werden, stellt dies eine realistische Methode dar. Schwierigkeiten wird es geben, wenn man auf diese Weise größere Mengen Substanz darstellen will, um eine große Anzahl von Derivaten zu synthetisieren.

2. Am Anfang der Synthese soll eine klassische Racematspaltung stehen. Alle folgenden Substanzen wären optisch aktiv und könnten auf ihre Cottoneneffekte untersucht werden.

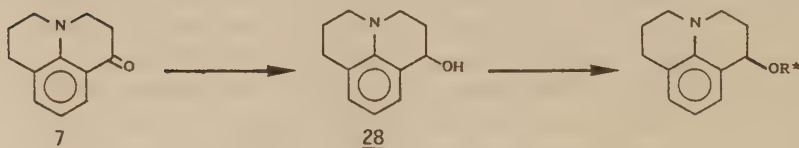
*)

Er nannte diese Substanzklasse JULOLE und prägte für 10 den Trivialnamen JULOLIDIN. Dieser Name wird in der älteren Literatur auch immer benutzt (z. B.: 1-Ketojulolidin).

3.2.2. CHIRALE TETRAHYDROBENZOCINOLIZINE DURCH CHROMATOGRAPHISCHE DIASTEREOMERENTRENNUNG

Wie man das Grundgerüst aufbaut, wurde schon besprochen. Aufgabe war es nun, eine geeignete Ausgangsverbindung zu bekommen, die man zu einem Diastereomerengemisch umsetzen konnte, um dieses dann zu trennen. Das Enantiomer sollte in guter Ausbeute zu isolieren sein, die optisch aktive Hilfsgruppe also leicht abzuspalten und abzutrennen.

So plante ich, das Keton 7 zum Alkohol 28 zu reduzieren, diesen racemischen Alkohol mit einer optisch aktiven Säure zu verestern und die Diastereomeren zu trennen.



R* = optisch aktive Hilfsgruppe

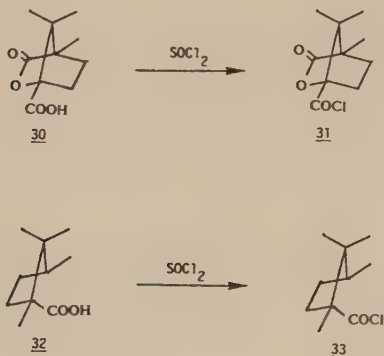
Als optisch aktive Säuren sollten zunächst Camphansäure^{28,29)} und Campholsäure³¹⁾ ausprobiert werden, die mit Thionylchlorid in die Säurechloride überführt wurden.

Camphansäure wurde von GERLACH^{28,29)} zur Spaltung racemischer Alkohole eingeführt und ist seitdem schon oft erfolgreich eingesetzt worden³⁰⁾.

Camphansäureester sind meist gut kristallisierende Verbindungen, so daß bei genügend Ausgangssubstanz auch eine frak-

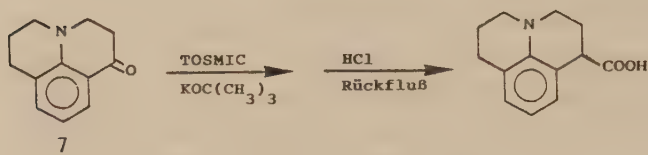
tionierte Kristallisation durchgeführt werden kann. Ferner besteht die Möglichkeit, eine Röntgenstrukturanalyse zur Bestimmung der Absolutkonfiguration durchführen zu lassen, falls geeignete Kristalle erhalten werden.

Campholsäure war mir aus meiner Diplomarbeit³²⁾ und der Dissertation von SCHOENFELDER³³⁾ bekannt und stand mir in größerer Menge zur Verfügung. Da während meiner Diplomarbeit verschiedene diastereomere Benzolderivate, die einen Campholsäurerest trugen, erfolgreich getrennt worden waren, sollte diese Säure auch hier verwendet werden.



Der Alkohol **28** erwies sich als zu instabil (Zersetzung zu polymeren unlöslichen Verbindungen bei der Umsetzung mit den Säurechloriden). Da man sich als optisch aktive Ausgangsverbindung eine Substanz wünscht, die man auch einige Zeit lagern kann und die nicht nur mit extremer Vorsicht zu handhaben ist, sollte in benzyllischer Stellung eine CH_2OH -Gruppe in der Hoffnung eingeführt werden, daß dieser Alkohol stabil genug für mein Vorhaben ist.

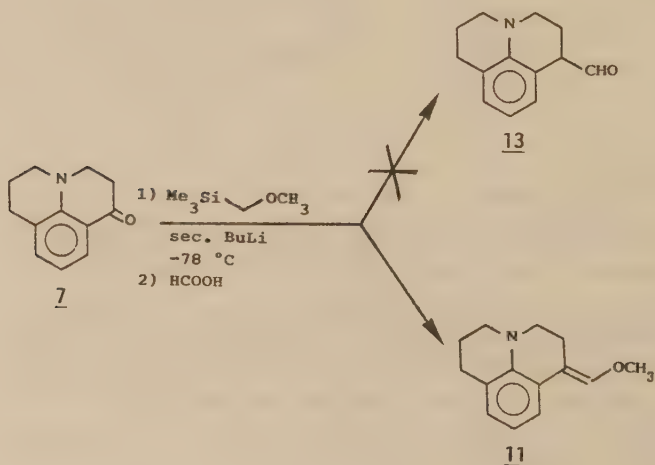
Zunächst wurde versucht, mit TOSMIC^{34,35)} (Toluolsulfonyl-methylisocyanat) die Säure zu erhalten:



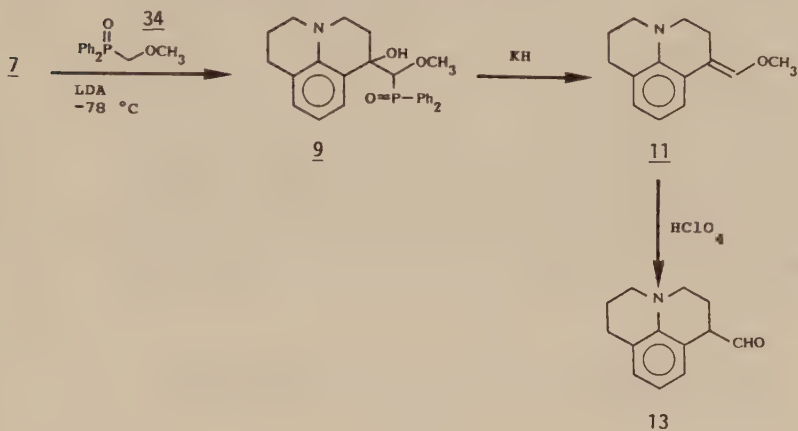
Es gelang jedoch nicht, mit diesem Reagenz diese Säure darzustellen. Ich erhielt sehr polare Substanzen, die nicht identifiziert werden konnten.

Weitere Möglichkeiten, ein C1-Fragment einzuführen, stellen die WITTIG-Reaktion und verwandte Reaktionen dar.

Die Reaktion von (Methoxy-(trimethylsilyl)-methyl)-lithium^{36,37)} mit 7, die schnell bis zum Aldehyd 13 geführt hätte, verlief nicht zufriedenstellend.



Als ausschließliches Produkt entstand der Enolether 11 und nicht das Silan, das mit Ameisensäure zum Aldehyd gespalten werden sollte. Der Enolether läßt sich jedoch einfacher und billiger über eine HORNER-WITTIG-Reaktion darstellen³⁸⁾:

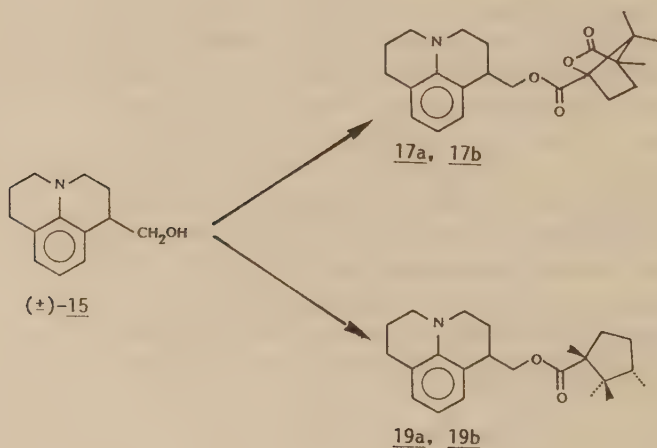


Das WITTIG-Reagenz 34 (Methoxymethyldiphenylphosphinoxid) läßt sich leicht und billig darstellen; die Reaktion und anschließende Reinigung (Kristallisation) erfordern jedoch einige Zeit. In der Literatur wurde als Base LDA verwendet, mit gleichem Erfolg kann man auch tert.-Butyllithium einsetzen. Bei kurzen Reaktionszeiten isoliert man das WITTIG-Addukt 9, läßt man das Reaktionsgemisch jedoch über Nacht bei Raumtemperaturiterrühren, so ist 11 das ausschließliche Produkt, und man spart sich die Reaktion von 9 mit NaH oder KH zu 11. 11 wird mit HClO_4 in Ether zum Aldehyd 13 umgesetzt, der sich als eine wenig stabile Verbindung erwies und sofort mit LAH zum Alkohol ($\pm$)-15 reduziert wurde.



(±)-15 ist erfreulicherweise recht stabil. Der Alkohol läßt sich kristallisieren und ist im Kühlschrank monatelang haltbar (bei Raumtemperatur und bei Licht färben sich die farblosen Kristalle schon in wenigen Stunden rötlich). Die beschriebene Reaktionssequenz lieferte also nach 7 Stufen (±)-15 in 5 % Gesamtausbeute.

Nun wurde der Alkohol zum Teil mit Camphansäurechlorid und zum Teil mit Campholsäurechlorid in Pyridin bei Raumtemperatur verestert.

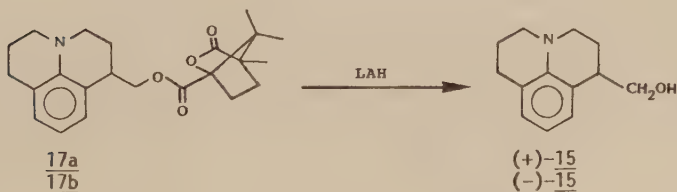


Die Ester wurden dünn-schichtchromatographisch untersucht. Beide Ester konnten in die Diastereomere getrennt werden, die Campholsäureester allerdings nur mit Benzol als Laufmittel. Diese DC-Versuche mußten umgesetzt werden in geeignete Bedingungen für die Säulenchromatographie. Es stellte sich heraus, daß lange Säulen (80 - 100 cm) von Vorteil waren und feineres Kieselgel (30 - 45 μ m) eine erhebliche Reduktion der Mischfraktion bewirkte.

Die Campholsäureester 19a, 19b wurden mit Benzol als Laufmittel und oben beschriebener Säule rein erhalten. Die Säule durfte jedoch nur mit höchstens 250 mg Substanzgemisch belastet werden. Mit Beimischung von Petrolether zum Benzol, das ein wenig zu polar ist, fand keine Trennung statt.

Die Camphansäureester 17a, 17b wurden ebenfalls sauber erhalten. Hier erreichte man mit PE/EE = 10/2 die besten Ergebnisse. Die Belastung der Säule konnte doppelt so groß gewählt werden (etwa 500 mg). Insgesamt ist also eine Trennung über Camphansäureester der günstigere Weg, um die enantiomeren Alkohole darzustellen. Nach diesen positiven Ergebnissen verzichtete ich auf weitere Versuche zur Enantiomerentrennung auf diesem Wege.

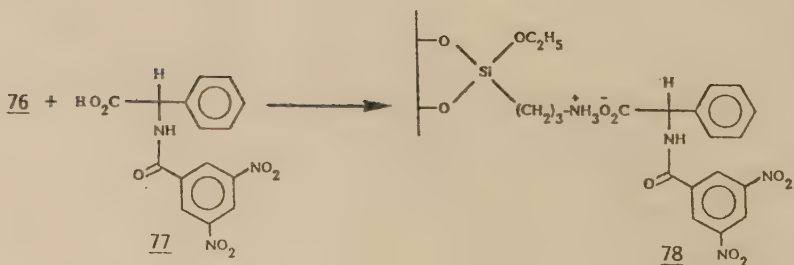
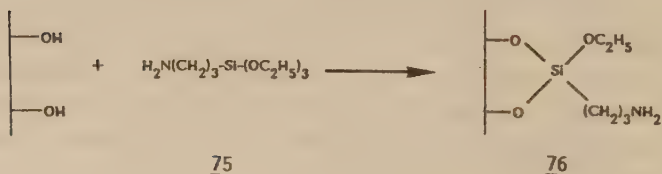
Die Alkohole (+)-15 und (-)-15 erhält man nach Reduktion der Ester mit LAH.



3.2.3. VERSUCH EINER DIREKTEN RACEMATSPALTUNG AN EINER CHIRALEN STATIONÄREN PHASE

Obwohl die Antipodentrennung von racemischem 15 schon gelungen war, wollte ich prüfen, ob auch an einer chiralen stationären Phase eine Trennung durchführbar ist.

Da die Herstellung der dafür nötigen optisch aktiven Kieselgele zeitraubend ist, wurde nur eine chirale stationäre Phase ausgewählt und erprobt. Die Wahl fiel auf ein Kieselgel, das PIRKLE⁶⁹⁾ in den verschiedensten Fällen nicht nur analytisch, sondern auch präparativ gerade für aromatische Systeme mit Erfolg eingesetzt hat^{65,66,67,68)}.



Das optisch aktive Kieselgel stellte ich nach Literaturangaben⁶⁹⁾ selbst her, obwohl man es auch kaufen kann; da ich jedoch für eine präparative Säule 100 - 200 g Kieselgel benötige, hätte diese Menge DM 4000 bis 8000 gekostet.

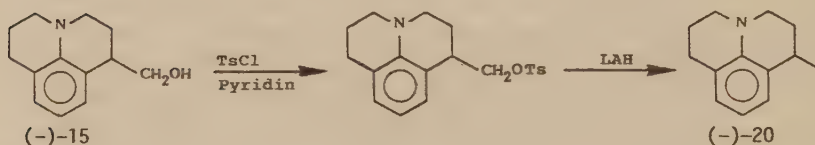
Für die Synthese benutzte ich unser übliches Kieselgel von GRACE für die Mitteldruckchromatographie. Zunächst wurde es durch azeotrope Destillation mit Toluol getrocknet. Anschließend wurde es mit Triethoxyaminopropylsilan umgesetzt. Während der Reaktion destilliert man langsam Lösungsmittel und sich bildendes Ethanol ab. Die Reaktion ist beendet, wenn in diesem Destillat kein Ethanol mehr nachzuweisen ist (IR oder GC). Dieses aminopropylsilanisierte Kieselgel wird nun mit einem Überschuß an Dinitrobenzoylphenylglycin in THF umgesetzt, und man erhält das optisch aktive Kieselgel als rosa Pulver⁶⁷⁾.

Von diesem Kieselgel wurde eine CH-Analyse angefertigt, um die Belegung mit organischem Material zu bestimmen und mit Literaturdaten zu vergleichen. Wenn man die Ergebnisse für Kohlenstoff zugrundelegt, ergibt sich ein Anteil von 0.8 mMol organischer Substanz pro 1 g Kieselgel (0.54 mMol/g in der Literatur⁶⁵⁾).

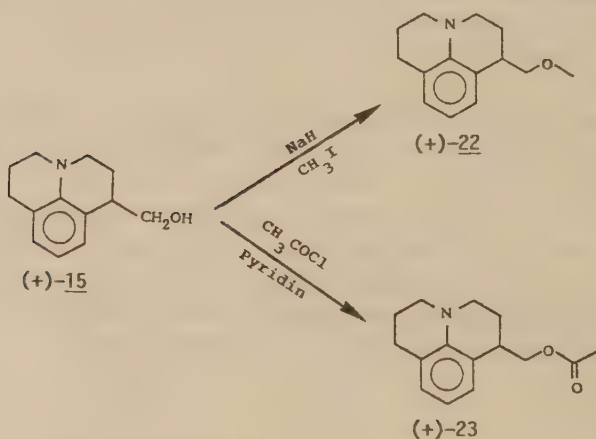
Nun wurde das Kieselgel mit racemischem β -Binaphthol getestet⁶⁸⁾ (Säule: $\emptyset$ 30 mm, Länge: 400 mm; Laufmittel: Hexan, 10% i-Propanol; Fließgeschwindigkeit 7 - 8 ml/min; Druck: 2 bar; Substanzmenge 75 mg). Das Binaphthol konnte tatsächlich getrennt werden, was bewies, daß das Kieselgel in Ordnung war. Nach diesem positiven Ergebnis versuchte ich jetzt, ($\pm$)-15 unter den gleichen Bedingungen zu trennen. Dies gelang leider nicht, es fand nicht einmal eine Antrennung statt.

3.2.4. DERIVATE FÜR CD-UNTERSUCHUNGEN AUS (+)-15, (-)-15, (+)-16

In 1-Stellung substituierte Derivate für CD-Untersuchungen wurden nach bekannten Methoden dargestellt.



(-)-20 konnte aus (-)-15 über Tosylatbildung und LAH-Reduktion dargestellt werden³⁹⁾. Hierbei erhielt man ein Substanzgemisch, das nur schwer getrennt werden konnte. Aus Substanzmangel konnte (-)-20 nicht sauber hergestellt werden.



(+)-22 wurde in guter Ausbeute erhalten, indem man den Alkohol mit NaH in THF versetzte und zu der Reaktionsmischung Methyljodid tropfte⁴⁰⁾.

(+)-23 wurde ebenfalls in guter Ausbeute aus (+)-15 in Pyridin mit Acetylchlorid oder Acetanhydrid erhalten.

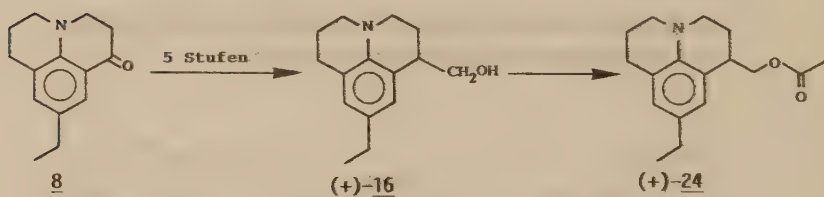


Um zu Verbindungen zu gelangen, die im aromatischen Ring substituiert sind, wurde (+)-23 einer VILSMEIER-HAACK-Reaktion unterzogen, die in sehr guter Ausbeute (+)-25 lieferte¹⁶⁾.



(+)-26 wurde in hoher Ausbeute mit LAH aus (+)-25 dargestellt. Der Dialkohol kristallisierte sehr leicht, im Gegensatz zu vielen anderen Derivaten.

Das hier Beschriebene gilt auch analog für das Keton 8. Auf gleiche Weise gelangt man zu dem racemischen Alkohol ($\pm$)-16, zu den optisch aktiven Alkoholen (+)-16 und (-)-16 und zu dem Derivat (+)-24.



3.2.5. BESTIMMUNG DER ENANTIOMERENREINHEIT VON (-)-15, (+)-16

Nach der Trennung in die enantiomeren Alkohole ist es notwendig nachzuweisen, wie optisch rein die Substanzen sind. In der Praxis kommen folgende vier Methoden zur Anwendung⁴¹⁾:

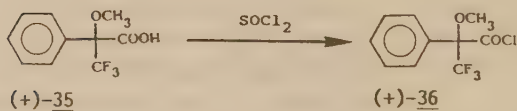
1. NMR : a) Mit optisch aktiven LSR oder optisch aktiven Lösungsmitteln.
b) Derivatisierung, Vermessung der Diastereomere.
2. GC : a) Direkte Bestimmung durch Benutzung einer chiralen stationären Phase.
b) Derivatisierung, Vermessung der Peakfläche der Diastereomeren.
3. HPLC : a) Chirale stationäre Phase (ähnlich wie GC)
b) Derivatisierung, Vermessung der Peakfläche der Diastereomeren.
4. Polarimetrie: Messung des Drehwinkels und Vergleich mit bekannten Werten, was in der Praxis aber große Schwierigkeiten mit sich bringen kann (vergl. Lit. 41), denn die Drehwerte reagieren manchmal empfindlich auf veränderten Wassergehalt des Lösungsmittels, Konzentrationsänderung und vieles mehr.

Bei unbekannten Verbindungen entfällt die Möglichkeit, Methode 4. anzuwenden. Von den verbleibenden Methoden 1. bis 3. wurde die NMR-spektroskopische Bestimmung bevorzugt, da uns mehrere hervorragende NMR-Spektrometer zur Verfügung stehen.

Eine Möglichkeit zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit von (-)-15 und (+)-16 wäre es, deren Ester 17a, 17b, 18a, 18b oder 19a, 19b zu vermessen. Diese tragen im Molekül mehrere Methylgruppen, die bei guter Trennung der Signale für eine Reinheitsbestimmung benutzt werden könnten. Leider tritt aber eine Überlagerung mit anderen Signalen auf; es ist hier also nicht sinnvoll, diese Ester für eine Bestimmung der optischen Reinheit zu verwenden.

Eine andere Möglichkeit stellen Shift-Messungen dar. Da (-)-15 und (+)-16 aber eine geeignete Gruppe für solche Messungen fehlt, müßte eine solche erst eingeführt werden.

Der einfachste Weg schien zu sein, die Alkohole in Diastereomere zu überführen, die auch ohne Shift-Reagenz für die Bestimmung der optischen Reinheit geeignet sind. Als Reagenz für die Darstellung solcher Diastereomere wurde das MOSHER-Reagenz⁴²⁾, das schon oft mit großem Erfolg angewendet worden ist, ausgewählt.

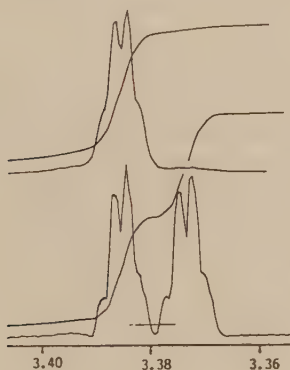


Dieses Reagenz bietet zweifache Aussicht auf Erfolg:

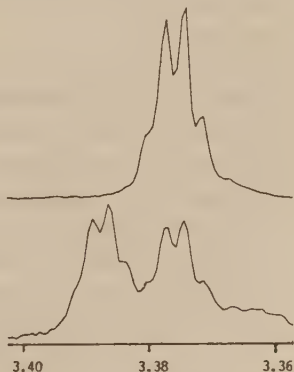
- a) Man kann versuchen, von der Substanz ein ^{19}F -NMR-Spektrum aufzunehmen. Es gibt keine Störung durch andere Signale, man beobachtet nur Signale der diastereotopen CF_3 -Gruppen.
- b) Das Signal der Protonen an der OCH_3 -Gruppe liegt gut getrennt von den restlichen Signalen, so daß bei gelungener Aufspaltung der Signale der diastereotopen Protonen eine einwandfreie Integration durchgeführt werden kann. Nachteil ist die Kopplung zu ^{19}F (Signal erscheint als Quartett).

In meinem Fall konnten leider im ^{19}F -NMR die diastereotopen CF_3 -Gruppen nicht getrennt beobachtet werden. Auch konnten bei 80 MHz im Protonen-NMR nicht die Signale der Methoxyprotonen getrennt werden.

Eine Lösung brachte die Aufnahme eines 400-MHz-Spektrums. Die beiden Quartetts (Racemat) der Methoxyprotonen waren vollständig getrennt. Das Experiment mit (-)-15 zeigte, daß der Alkohol im Rahmen der NMR-Genauigkeit optisch rein war. Auf gleiche Weise wurde auch die optische Reinheit von (+)-16 bestimmt.



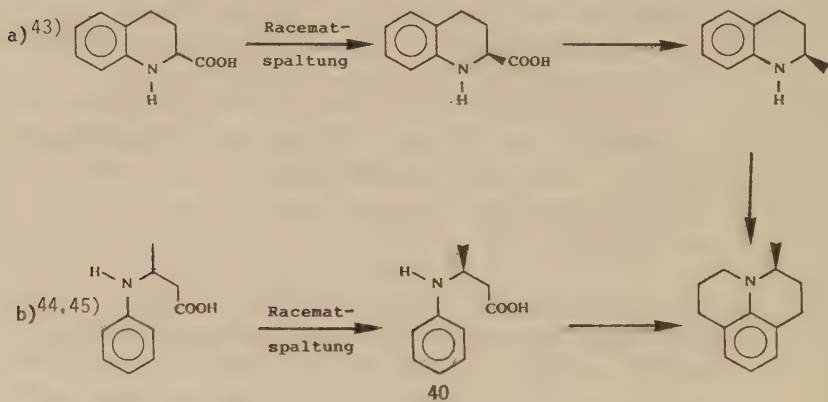
(-)-15



(+)-16

3.2.6. OPTISCH AKTIVE TETRAHYDROBENZOCINOLIZINE DURCH KLASSISCHE RACEMATSPALTUNG

Will man auf bekannte Methoden aufbauen, so kommen folgende zwei Wege in Frage:



Ich entschied mich für Weg b), weil hier die Racematspaltung gut beschrieben und die Absolutkonfiguration bestimmt ist. Außerdem werden nur billige, leicht zugängliche Chemikalien benötigt.

(±)-40 wurde entsprechend der Literaturvorschrift in guter Ausbeute aus Anilin und Crotonsäure dargestellt und mit Chinin in das Diastereomerensalz überführt. Leider konnten zunächst keine Kristalle gewonnen werden. Auch intensive Reinigung der Säure vor der Salzbildung mit Chinin führte nicht zum Erfolg. So entschloß ich mich, der Lösung ein wenig Wasser zuzusetzen, um eine Kristallisation einzuleiten. Ich setzte mehrere Mischungen Aceton/Wasser bis zu einem Gesamtwassergehalt von 20 % an; alle Versuche verliefen jedoch erfolglos. Die mißglückten Ansätze sammelte ich in einer Flasche, um später

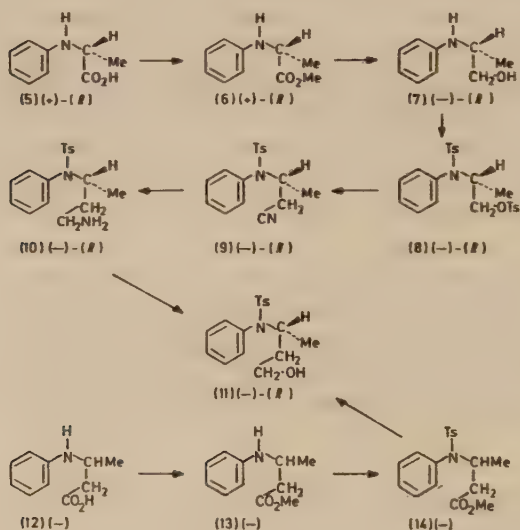
einmal die racemische Säure wiederzugewinnen. Eines Tages fand ich in dieser Flasche Kristalle. Nachdem ich mich vergewissert hatte, daß es sich wirklich um das Salz handelt und nicht um auskristallisiertes Chinin, benutzte ich die Kristalle zum Impfen.

So wurde noch einmal ein Ansatz wie in der Literatur beschrieben in Aceton vorbereitet und mit diesen Kristallen geimpft, und nach kurzer Zeit konnte man den Beginn der Kristallisation beobachten. Über Nacht war die Kristallisation beendet. Die Kristalle wurden in einer Fritte gesammelt, gut mit Aceton gewaschen und wiederum umkristallisiert. Nun war es normalerweise nicht mehr notwendig zu impfen.

PARADISI und ROMEO⁴⁵⁾ gelang es durch viermalige Kristallisation aus Aceton, optisch reine Aminosäure zu gewinnen. Dies konnte ich nicht nachvollziehen; ich brauchte etwa doppelt so viele Kristallisationen (6 - 8). Bei zunehmender Anreicherung eines Diastereomeren nahm die Löslichkeit in Aceton deutlich ab.

Eine erste Überprüfung des Drehwinkels brachte eine Überraschung. Nach alkalischer Spaltung des Salzes und Rückgewinnung der Aminosäure durch Extraktion mit Essigester wurde diese in Methanol vermessen und zeigte einen positiven Drehwert, während in der Literatur ein negativer beschrieben ist. Meine reine Aminosäure zeigte einen spezifischen Drehwert von +24.1 bei 589 nm und Raumtemperatur. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, daß ich durch meine Kristallisationsversuche in verschiedenen Aceton-Wasser-Gemischen Impfkristalle gewonnen hatte, die bevorzugt dasjenige Diastereomere auskristallisieren ließen, das zur (+)-Aminosäure führt.

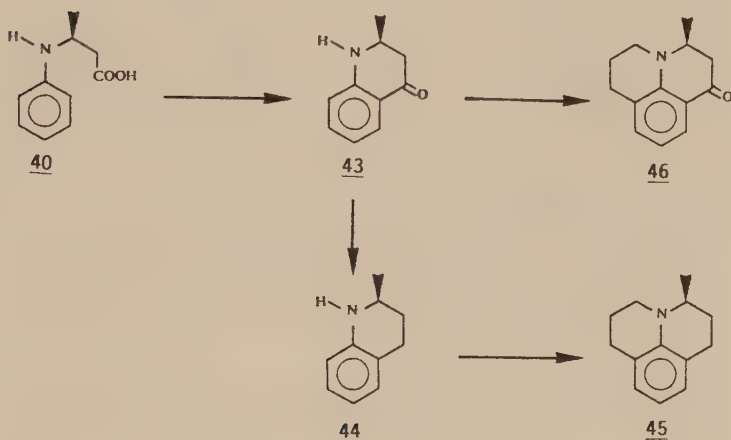
Die Absolutkonfiguration von **40** wurde von PARADISI und ROMEO⁴⁵⁾ durch einwandfreie chemische Korrelation mit einer Anilinopropionsäure bekannter Absolutkonfiguration bestimmt. Das folgende Reaktionsschema, das der Literatur ⁴⁵⁾ entnommen wurde, illustriert kurz den Syntheseweg:



Die Absolutkonfiguration der Anilinopropionsäure wurde von PORTOGHESE⁷⁴⁾ bestimmt, der Anilin mit dem Natriumsalz optisch aktiver α -Brompropionsäure bekannter Absolutkonfiguration zu Anilinopropionsäure umsetzte. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von COWDREY, HUGHES und INGOLD⁷⁵⁾, die den Mechanismus und sterischen Verlauf solcher Reaktionen eingehend untersucht hatten, wies PORTOGHESE der (+)-Anilinopropionsäure (s. Schema) (R)-Konfiguration zu.

3.2.7. DERIVATE FÜR CD-UNTERSUCHUNGEN AUS 40

Ausgehend von optisch aktiver Aminosäure 40 konnte folgendermaßen das 2,3,6,7-Tetrahydro-1H,5H-Benzo (ij)chinolizin-gerüst aufgebaut werden:



Der Ringschluß⁴⁵⁾ zu 43 gelang in 50 %iger Ausbeute mit PPA. Größere Ansätze bereiteten bei der Aufarbeitung Schwierigkeiten, da mit größeren Mengen NaOH die PPA neutralisiert werden mußte (es sind größere Mengen Wasser notwendig, um die Phosphate in Lösung zu halten).

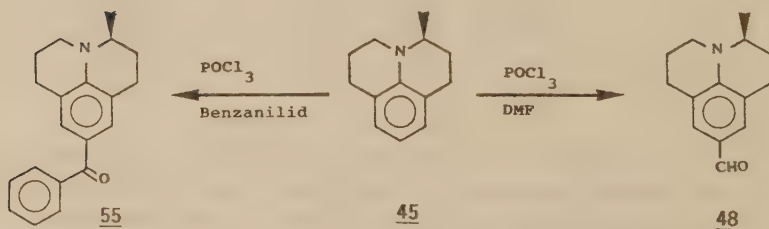
Das dargestellte Keton wurde nun entweder analog der Reaktion des THQ mit 1-Brom-3-chlorpropan¹³⁻¹⁶⁾ zu dem Keton 46 umgesetzt oder zu dem THQ-Derivat 44 mit LAH/ AlCl_3 reduziert und mit 1-Brom-3-chlorpropan zu 45 cyclisiert.

45 und 46 bilden gute Ausgangssubstanzen für die Synthese verschiedenster Derivate.

45 wurde in guter Ausbeute mit Brom in Eisessig bromiert¹⁸⁾. Das Bromid ist eine farblose Flüssigkeit, die sich aber schnell (auch im Kühlschrank) braun färbt. Die gefärbten Verunreinigungen können durch Filtration über Florisil mit Hexan als Laufmittel entfernt werden.

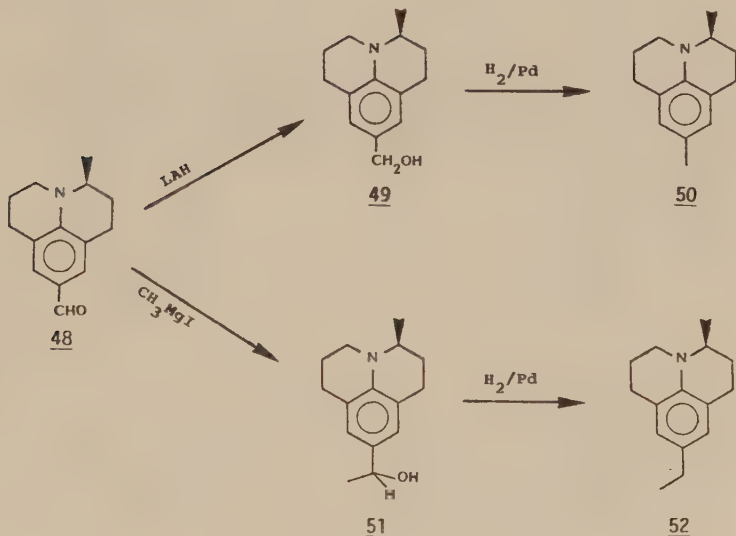


Mit 45 kann auch eine VILSMEIER-HAACK-Reaktion durchgeführt werden. Setzt man DMF ein, so gelangt man zum Aldehyd 48; nimmt man Benzanilid, so erhält man das Benzophenonderivat 55.



Während der Aldehyd in fast quantitativer Ausbeute entsteht, fällt das Benzophenonderivat nur in gut 50 %iger Ausbeute an.

48 eignet sich gut als Ausgangssubstanz für eine Reihe weiterer Derivate.

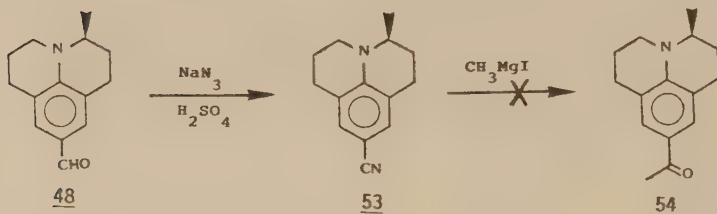


Man kann den Aldehyd mit LAH reduzieren und erhält 49. Dieser benzyliche Alkohol kann katalytisch zur Substanz 50 hydriert werden.

Andererseits kann man den Aldehyd mit Methylmagnesiumiodid zu 51 umsetzen, das sich wie 49 leicht katalytisch hydrieren läßt.

Der Alkohol 49 brachte insofern eine Überraschung, als er sich beim Chromatographieren (Kieselgel) quantitativ in eine neue Verbindung umwandelte, die nicht identifiziert werden konnte. Auch auf Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe I) fand diese Umsetzung statt; auf Florisil beobachtete ich nur eine teilweise Umwandlung.

Eine SCHMIDT-Reaktion¹⁸⁾ lieferte 53 in sehr geringer Ausbeute als farblose Kristalle.

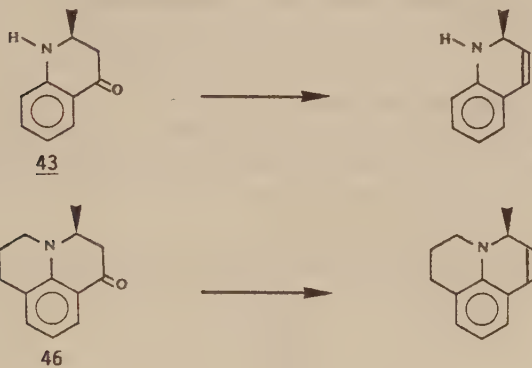


53 ließ sich nicht mit Methylmagnesiumiodid in Ether zu dem Acetophenonderivat 54 umsetzen. Ich isolierte nur die Ausgangssubstanz. Da ich für diese GRIGNARD-Reaktion schon sehr wenig Substanz zur Verfügung hatte und durch die Reaktion und anschließende Aufarbeitung und Reinigung die Substanzmenge noch geringer geworden war, mußte auf weitere Versuche verzichtet werden.

54 ließ sich auch nicht durch Oxidation des Alkohols 51 darstellen: Mit PDC ⁵⁹⁾ oder PCC ⁶⁰⁾ in Methylenchlorid fand nur Zersetzung statt. Mit Mangandioxid⁶¹⁾ in Aceton ($\text{MnO}_2/\text{Substanz} = 10/1$, RT), Methylenchlorid ($\text{MnO}_2/\text{Substanz} = 10/1$, RT) und Benzol ($\text{MnO}_2/\text{Substanz} = 1/1$, RT) fand keine Reaktion statt. Auch eine Oxidation mit Nitrobenzol⁶²⁾ in trockenem Ethanol in Gegenwart von Natrium-Ethylat gelang nicht.

3.2.8. VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON STYROLDERIVATEN

Annahmen über eine mögliche Beziehung zwischen Torsionswinkeln⁷³⁾ und CD-Effekten bei Styrolderivaten zu überprüfen, waren der Grund, warum versucht wurde, die abgebildeten Styrolderivate herzustellen:



Hierfür wurden die Ketone zunächst mit LAH zum Alkohol reduziert. Die Alkohole wurden mit 40 %iger Schwefelsäure unter Rückfluß gekocht. Es entstand eine Vielzahl von Produkten, hauptsächlich polare, aber nicht die Styrole.

Das gleiche Ergebnis lieferte die Reaktion mit Toluolsulfonsäure in Benzol (1 Stunde Rückfluß).

Daraufhin wurde der Alkohol mit Toluolsulfonsäurechlorid tosyliert und über Al_2O_3 basisch mit Methylenchlorid chromatographiert^{63,79)}. Auch diese Variante führte nicht zum Erfolg.

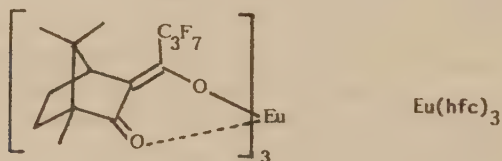
Weitere Versuche zur Synthese von Styrolderivaten wurden nicht unternommen.

3.2.9. BESTIMMUNG DER ENANTIOMERENREINHEIT VON 40

Da in der Literatur die Enantiomerenreinheit von 40 nicht bestimmt sondern nur bis zu einem konstanten Drehwert kristallisiert wurde, habe ich NMR-spektroskopisch die Reinheit der Aminosäure mit $[\alpha] = 24,1$ überprüft.

Die Veresterung mit einem optisch aktiven Alkohol (z.B. MOSHER-Alkohol) erübrigte sich, da im Molekül eine Methylgruppe ist, die sich gut für Shift-Messungen eignen sollte. Hierzu wurde der besseren Löslichkeit wegen die Säure mit Diazomethan in den Methylester überführt. Dadurch wurde eine zweite Methylgruppe eingeführt, die für eine Reinheitsbestimmung zu verwenden sein könnte.

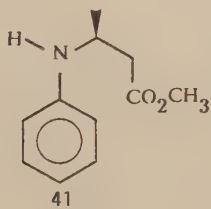
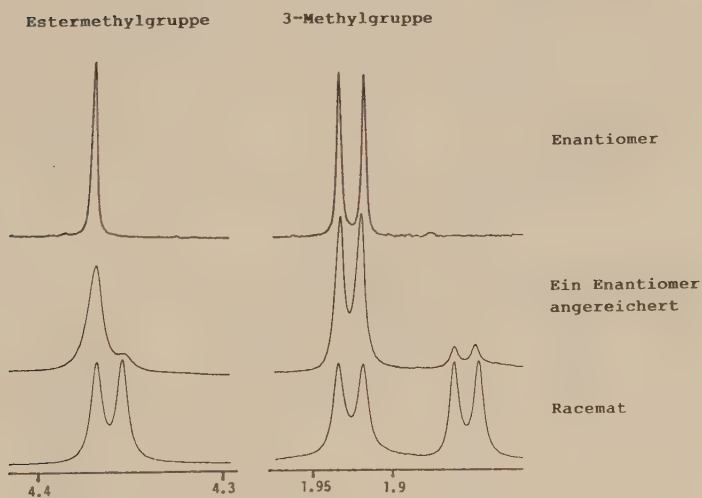
Als optisch aktives Shiftreagenz wurde Tris-(3-(heptafluorpropylhydroxymethylen)-(+)-camphorato)-europium(III) eingesetzt.



Im NMR-Versuch wurden zunächst 10 mg racemische Aminosäure ohne Zusatz von Eu(hfc)_3 vermessen. Bei den folgenden drei Messungen wurden jeweils 5 mg Shiftreagenz zugegeben. Schon nach der ersten Zugabe konnte man eine Aufspaltung der Signale für beide Methylgruppen beobachten. Das Optimum der Aufspaltung war nach der Zugabe von 10 mg Shiftreagenz erreicht (Molverhältnis $\text{Eu(hfc)}_3/\text{Substanz} = 1/6$), eine weitere Zugabe wirkte sich nur in einer Linienverbreiterung aus. Eine

vollständige Trennung der Signale der Estermethylgruppe wurde nicht erreicht. Jedoch wurden die Dubletts der Methylgruppe am Chiralitätszentrum getrennt, sodaß eine gute Integration durchgeführt werden konnte.

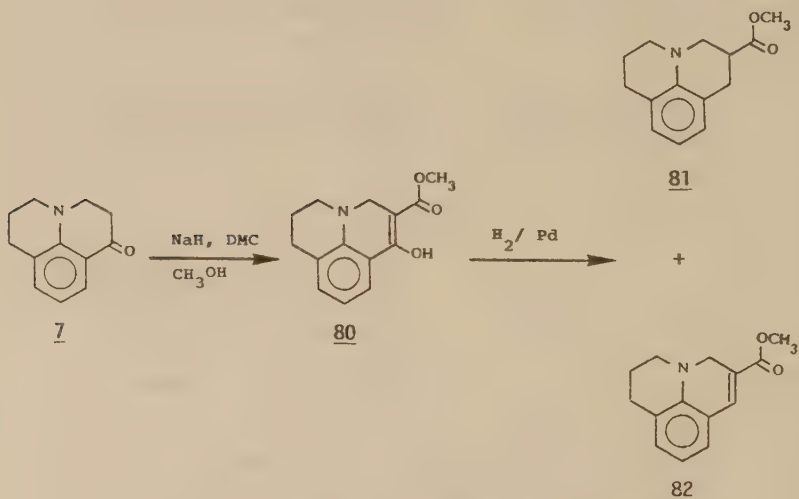
Ebenso wurde mit optisch aktiver Aminosäure verfahren. Als Beweis, daß geeignete Versuchsbedingungen eingestellt worden waren für eine Trennung der Signale, gab man zum Schluß noch ein wenig Racemat zur Probe. Im Rahmen der NMR-Genauigkeit erwies sich die Aminosäure mit $[\alpha] = 24.1$ als optisch rein.



3.2.10. VERSUCH DER SYNTHES IN 2-STELLUNG SUBSTITUIERTER TETRAHYDROBENZOCINOLIZINE

Um zu 2-substituierten Verbindungen zu gelangen, bot sich die Reaktion an, die schon HOFFMANN²⁾ an seinen Hexahydrophenalen durchgeführt hatte. Hierbei wird ein Keton in Gegenwart von NaH und einer kleinen Menge Methanol mit Dimethylcarbonat umgesetzt.

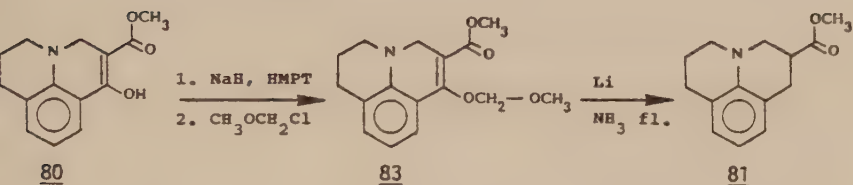
Auch in meinem Fall gelang die Reaktion, und ich erhielt 80 in 85 %iger Ausbeute aus 7 als leuchtend gelbe Kristalle.



Die Hydrierung (siehe auch HOFFMANN) verlief mit schlechter Ausbeute (34 %) und dauerte sehr lange (3 Tage). Selbst nach so langer Zeit isolierte man noch unvollständig hydrierte Substanz.

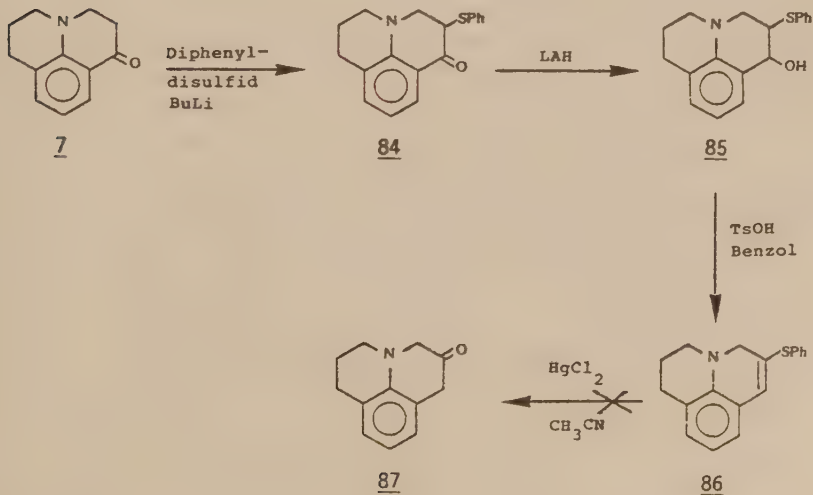
Eine weitere Möglichkeit, β -Ketoester zu reduzieren, besteht darin, sie in den Methoxymethylenolether zu überführen und

diesen mit Lithium in flüssigem Ammoniak zu reduzieren⁴⁶⁾.



So verfuhr ich mit **80**. Diese Reduktion brachte jedoch noch schlechtere Ergebnisse als die katalytische Hydrierung.

Als eine weitere Möglichkeit, zu 2-substituierten Verbindungen zu gelangen, bot sich eine 1,2-Carbonyltransposition an. Hierbei wurde besonders an die Arbeit von TROST^{47,48,49,50)} gedacht:



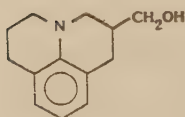
Das Keton 7 wurde in guter Ausbeute mit Diphenyldisulfid zu 84 und mit LAH zu 85 umgesetzt. Auch die folgende Dehydratisierung mit katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure in Benzol verlief erwartungsgemäß gut. Leider konnte die Reaktionsfolge nicht zum Abschluß gebracht werden, da die Hydrolyse des Thioenolethers zur Zerstörung des Moleküls führte.

Ich unternahm daraufhin keine weiteren Versuche mehr, zu 2-substituierten Verbindungen zu gelangen.

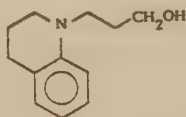
Aus dem Ester 81 wurden einige Derivate hergestellt:



So war es nicht schwierig, aus dem Ester den Alkohol 88 zu erhalten. Aber der sauber geglaubte Alkohol (DC) zeigte im Massenspektrum 12 Masseneinheiten unter dem M^+ -Peak ein Signal. Nach äußerst schwieriger Abtrennung der so gefundenen Verunreinigung zeigte sich im NMR, daß dies eine ringgeöffnete Substanz sein mußte, da man vier aromatische Protonen fand (Integral). Vermutlich war die Substanz mit der Molmasse 191 g/mol durch Ringöffnung und Fragmentierung entstanden.

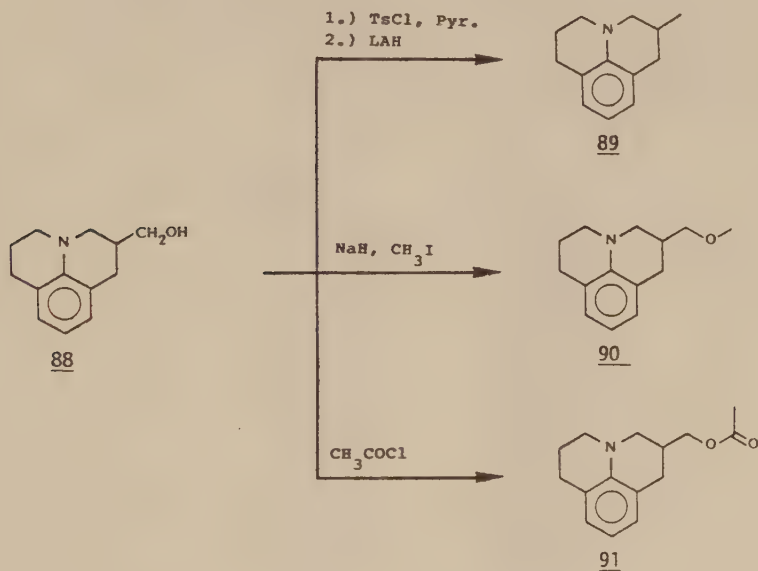


$M = 203 \text{ g/mol}$



$M = 191 \text{ g/mol}$

Der Alkohol 88 wurde weiterhin wie bei den 1-substituierten Verbindungen beschrieben ohne besondere Vorkommnisse zu 89, 90 und 91 umgesetzt.



Abschließend zu diesem Kapitel ist zu sagen, daß viele Reaktionen sehr unzufrieden verliefen, es zu Ringöffnungen kam und eine Reinigung der Substanzen sehr schwierig wurde. Einige Derivate wurden racemisch dargestellt und charakterisiert, für eine Veresterung und Spaltung in Diastereomere fehlte es jedoch an Substanz.

4. ERGEBNISSE

4.1. CD- UND UV-WERTE

Die CD-Spektren wurden in Iso-Octan aufgenommen, wenn nichts anderes vermerkt ist. $\Delta\epsilon$ ist in Liter/Mol $\cdot$ cm angegeben.

Für die UV-Spektren wurde in jedem Fall die Lösung aus der CD-Messung verwendet. ϵ besitzt die Dimension Liter/Mol $\cdot$ cm.

Die Konzentration betrug 1 - 2 mMol/Liter.

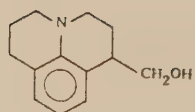
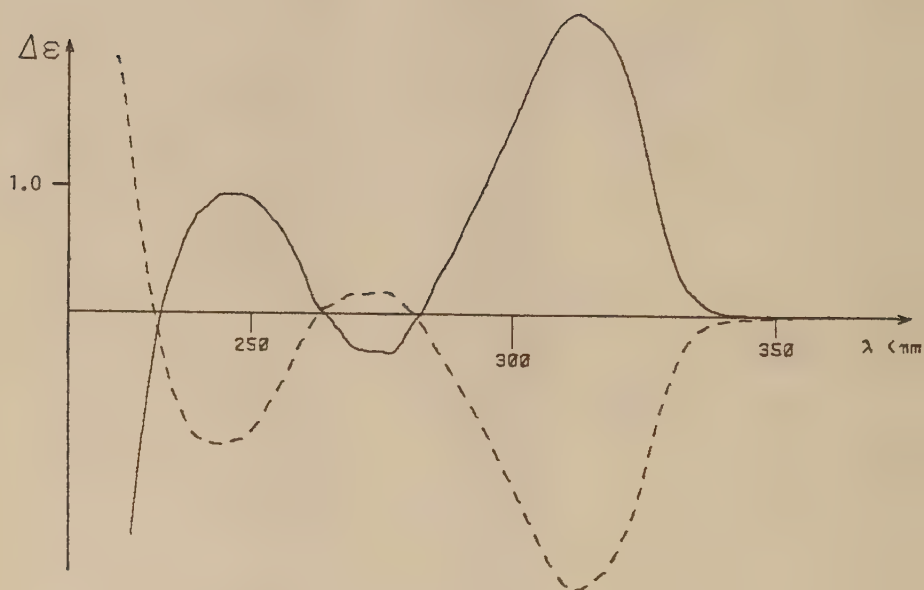
Substanz	UV-Maxima $\lambda(\epsilon)$	CD-Maxima $\lambda(\Delta\epsilon)$
(-)-15	310(2940) 263(8301) 212(23749)	311(-2.11) 244(-1.02)
(+)-16	313(3250) 263(10866) 212(27521)	318(+1.88) 278(-0.29) 250(+0.80)
17b	309(3093) 261(9042) 210(26176)	312(-2.80) 240(-1.60)
18a	314(2463) 264(8180) 211(20407)	319(+1.93) 253(+0.84)
18b	313(2860) 263(9890) 212(26929)	318(-1.86) 249(-0.96)
19a	307(3224) 259(9521) 209(28039)	310(+2.20) 246(+0.91)
19b	308(3289) 260(8730) 209(26569)	311(-2.93) 240(-1.45)
(+)-22	310(2952) 263(8319) 215(20933)	311(+2.51) 248(+1.67)
(+)-23	308(2913) 260(9224) 210(28400)	311(+2.56) 241(+1.56)

Substanz	UV-Maxima $\lambda(\epsilon)$	CD-Maxima $\lambda(\Delta\epsilon)$	
(+)-24	310(3487) 260(9879) 211(26268)	318(+1.77) 276(-0.22) 248(+0.94)	
(+)-25	337(30646) 326(26815) _{sh} 250(11109) 241(10726) 204(21452)	306(+2.28) 264(-0.27) 254(+3.40)	
(+)-26	315(2996) 269(10361) 213(23218)	318(+1.98) 253(+0.74)	Acetonitril
40	290(1419) 244(8197) 205(7882)	293(+0.48) 260(-0.29) 240(+0.82) 218(-0.64)	
41	290(2386) 244(13738) 202(18800)	295(+0.51) 257(-0.27) 241(+0.39) 219(-0.66)	
41		297(+0.65) 247(+0.80) 214(-1.44)	Acetonitril
41	283(792) 235(7699) 200(15542)	284(+0.38) 258(-0.05) 249(+0.04) 243(+0.09) 237(+0.08)	2,2,2-Tri- fluorethanol
43	345(3537) 253(6502) 227(19558) 196(6970)	366(-5.75) 352(-4.70) 328(+2.51) 317(+2.22) 253(-2.21) 226(-7.94) 198(+11.62)	
43	375(3685) 255(5395) 225(18160)	360(-2.30) 310(+1.80) 207(-2.40)	2,2,2-Tri- fluorethanol
43	370(2632) 258(4343) 227(15265)	360(-0.74) 290(+0.40)	2,2,2-Tri- fluorethanol Säurezusatz

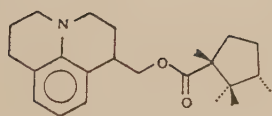
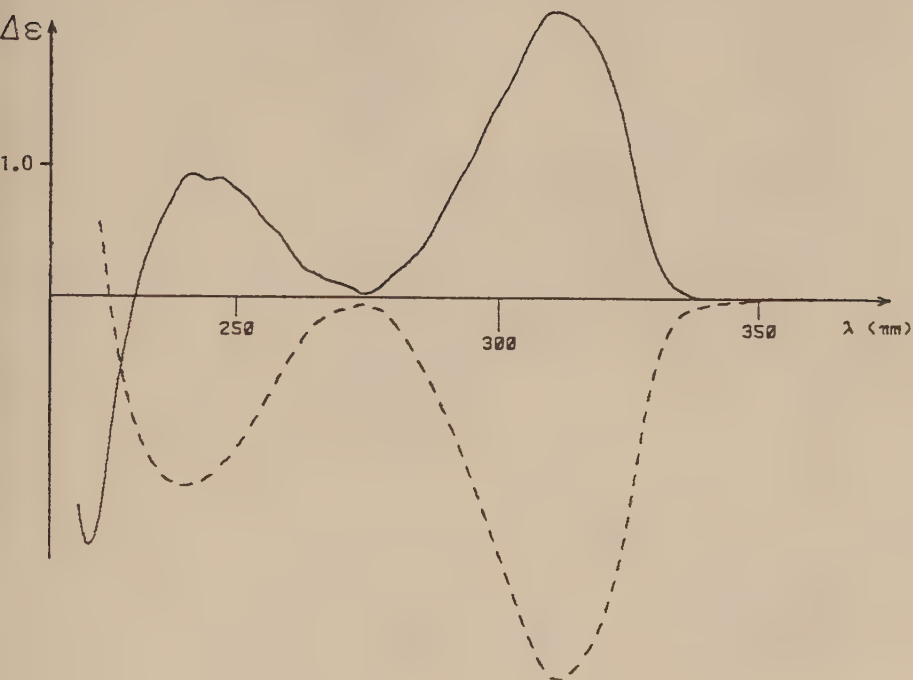
Substanz	UV-Maxima $\lambda(\epsilon)$	CD-Maxima $\lambda(\Delta\epsilon)$	
44	290(2695) 239(9292) 202(11173)	313(+0.14) 290(-0.12) 269(+0.18) 250(-1.89) 216(+13.45) 204(-16.3)	
45	300(2637) 250(8717) 206(14834)	310(+1.44) 275(+0.70)sh 257(-2.09)	
46	375(4323) 264(6428) 242(14577) 236(14806) 199(9718)	398(-1.21) 366(-3.20) 349(-3.76) 335(-2.53) 274(+1.66) 264(+3.06) 245(+9.80) 221(+3.62) 198(-13.17)	
46	253(6561) 200(23994)	416(-2.35) 290(-0.85)	Säurezusatz
47	317(2599) 270(12129) 211(21369)	323(+1.15) 285(+0.48) 255(-2.83) 227(+3.58)	
48	341(35110) 332(28251)sh 251(8900) 243(8900) 207(18453)	359(+0.15) 348(+0.67) 342(-0.80) 332(-0.38)sh 307(+0.39) 262(-1.04) 253(-0.74) 232(+0.60)	
49	312(2880) 269(12705) 213(23716)	323(+1.27) 314(+1.31) 259(-3.19) 228(+4.37)	
50	312(2833) 259(9170) 212(21472)	320(+1.10) 278(-0.38)sh 259(-2.64) 228(+3.04)	

Substanz	UV-Maxima $\lambda(\epsilon)$	CD-Maxima $\lambda(\Delta\epsilon)$	
52	314(2547) 261(10187) 215(22787)	316(+1.27) 283(+0.50) _{sh} 262(-2.61) 229(+3.27)	
52	309(3631) 261(11107) 212(23282)	316(+1.01) 257(-1.52) 227(+2.92)	Ethanol
52		320(+0.18) 260(-0.44) 231(+0.31)	Ethanol Säurezusatz
53	292(22389) 230(11784) 205(19796)	324(+1.29) 312(+1.20) _{sh} 289(-1.11) 252(-2.47) 236(+2.96) 210(-5.27)	
55	347(26620) 259(9983) 242(15640) 203(35272)	350(-0.43) 312(+0.66) 273(+0.15) 254(-1.58)	

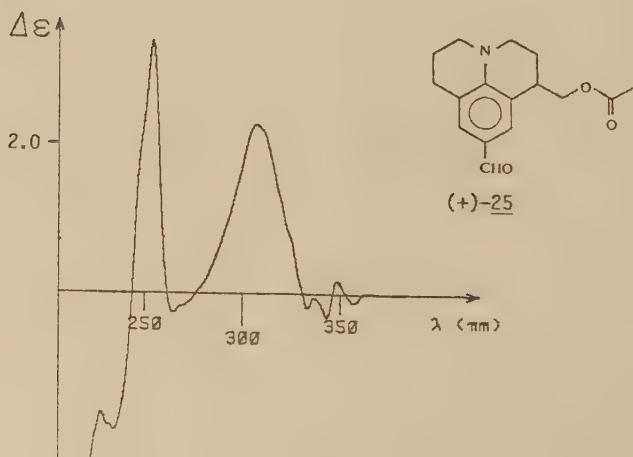
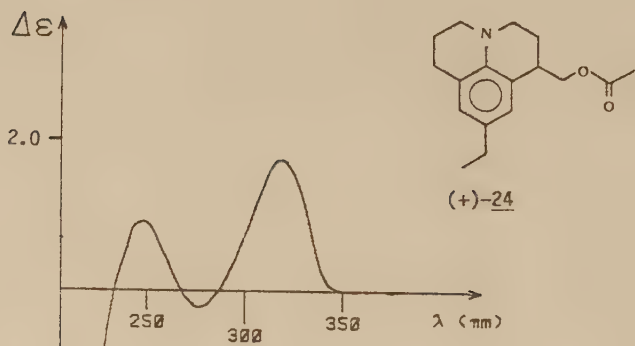
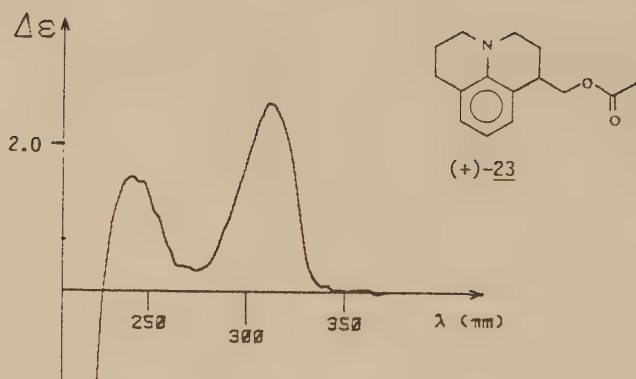
4.2. AUSWAHL VON SPEKTREN

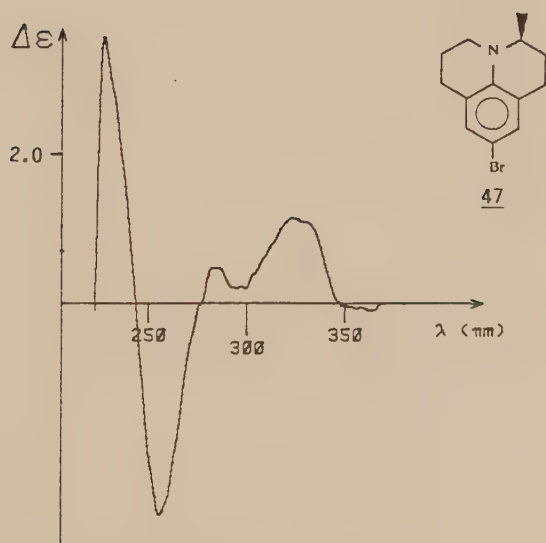
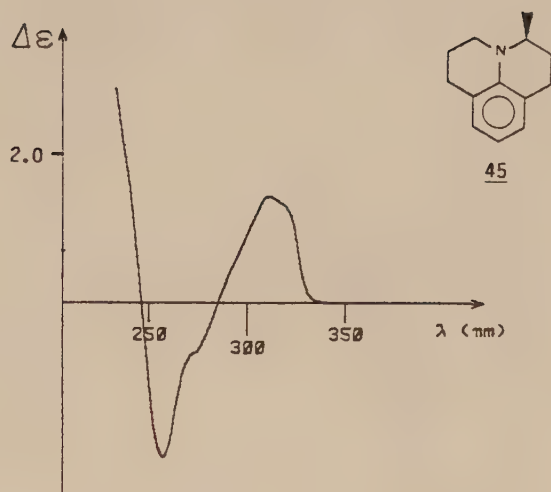


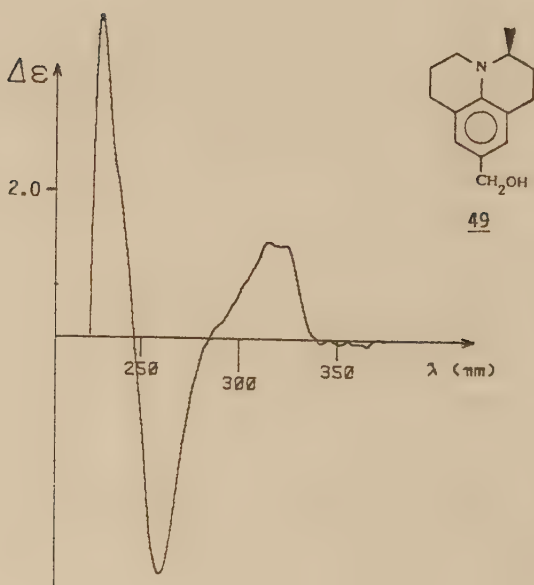
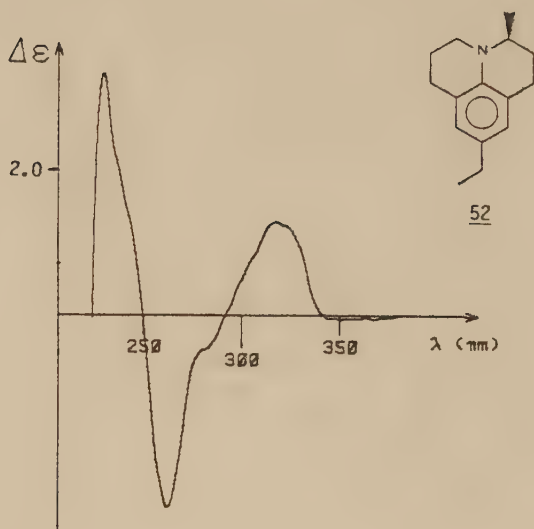
— (+)-15
 --- (-)-15

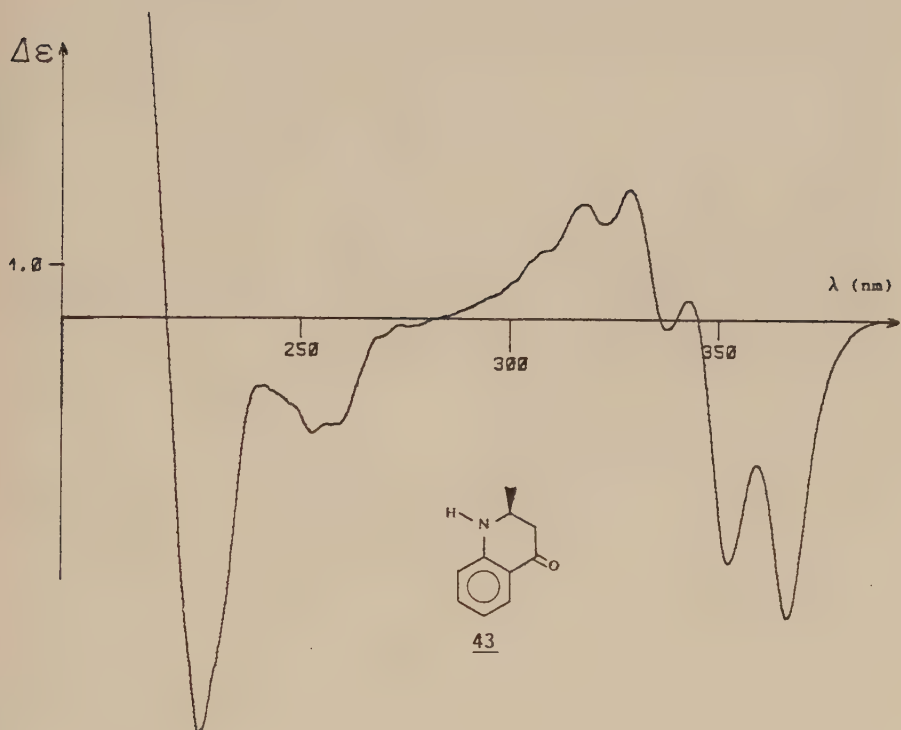


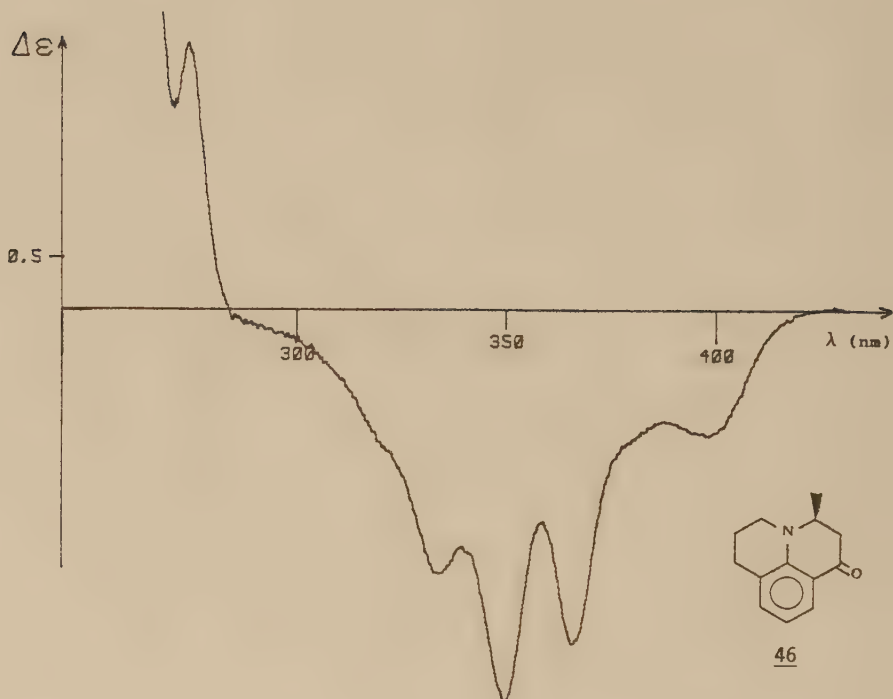
----- 19a
 ————— 19b

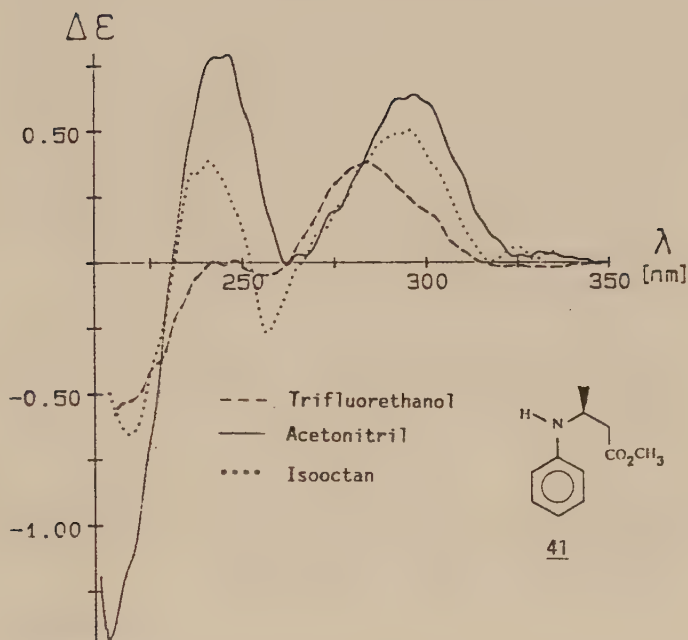












4.3. AUSWERTUNG

4.3.1. SYMMETRIEEIGENSCHAFTEN DER 2,3,6,7-TETRAHYDRO-1H,5H-BENZO (ij)CHINOLIZINDERIVATE

Für das Auftreten des CE eines jeden Übergangs sind gleichzeitig ein elektrisches und ein magnetisches Übergangsmoment erforderlich, die in der gleichen Richtung Komponenten aufweisen. Um Klarheit zu gewinnen, ob ein Übergang stattfinden darf, ist es nur notwendig, in der Charakterentafel für die entsprechende Punktgruppe nachzuschauen, ob ein $\vec{\mu}$ und ein $\vec{m}$ in gleicher Richtung erlaubt sind.

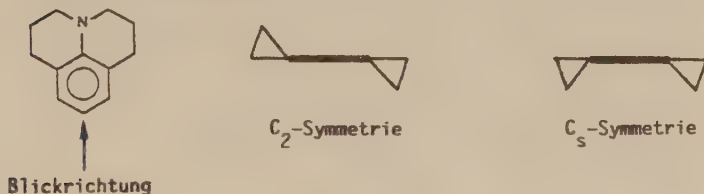
Da je nach Substitution am Benzolring die Lage des Koordinatensystems verschieden sein kann, muß dies bei einem direkten Vergleich der Momente berücksichtigt werden⁵¹⁾.

Übergang Punktgruppe	I_{Lb}	I_{La}	Beispiel	Lage des Koordinatensyst.
D_{6h}	—	—	Benzol	
C_{2v}	m_x μ_y	μ_z	Toluol	
C_2	m_z μ_z	m_x, m_y μ_x, μ_y	Tetraline	
C_s	m_x, m_y μ_z	m_z μ_x, μ_y	Hexahydro-phenalene	

Betrachtet man die in dieser Arbeit dargestellten Systeme, so muß dem Chromophor in 1. Näherung C_{2v} -Symmetrie zugeschrieben werden. Das bedeutet: Wenn man eine Rotatorstärke größer als Null beobachtet, so muß man annehmen, daß ein magnetisches Moment in y-Richtung oder ein elektrisches Moment in x-Richtung aus einem energetisch benachbarten Zustand "gestohlen" werden:

$$C_{2v} (^1L_b) : R = \mu_y m_{y,st} + \mu_{x,st} m_x$$

Bezieht man die an den Benzolchromophor anellierten Ringe mit in die Betrachtung ein, so wird die Symmetrie erniedrigt. Anhand von Molekülmodellen erkennt man, daß zwei Konformationen zu diskutieren sind:



Während die eine Konformation C_s -Symmetrie aufweist und eine achirale Konformation darstellt, ist die andere Konformation chiral und gehört zur Punktgruppe C_2 . Wie man in diesen beiden Fällen eine Rotatorstärke ungleich Null erhalten kann, sollen folgende Gleichungen erläutern:

$$C_2 (^1L_b) : R = \mu_z m_z$$

$$C_s (^1L_b) : R = \mu_z m_{z,st} + \mu_{x,st} m_x + \mu_{y,st} m_y$$

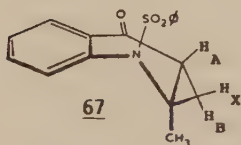
Läge das System in C_s -Symmetrie vor, wäre das Grundgerüst achiral, und $\vec{\mu}$ und $\vec{m}$ könnten in erster Näherung nie Komponenten in gleicher Richtung aufweisen. Soll optische Aktivität zustandekommen, muß aber das Molekül chiral sein, was beim Vorliegen eines inhärent achiralen Chromophors bedeutet, daß dessen Umgebung chiral sein muß. Zu den vorhandenen Momenten müssen auch hier wie bei der C_{2v} -Symmetrie die fehlenden Momente "gestohlen" werden.

Bei C_2 -Symmetrie hätte die direkte Umgebung des Chromophors eine chirale Anordnung, und die Größe des CE würde in erster Linie durch die Helizität der Ringe bestimmt, Beiträge aus höheren Sphären wären von untergeordneter Bedeutung.

Weiterhin sieht man, daß C_2 -Symmetrie bevorzugt auftreten sollte, weil es zu einer günstigeren Wechselwirkung kommt zwischen den Protonen an C-3 und C-5. Bei C_s -Symmetrie stehen diese Protonen verdeckt und bei C_2 -Symmetrie in der günstigeren gestaffelten Anordnung. Die Energiebarriere ist jedoch ziemlich niedrig zwischen diesen beiden Konformationen, und solange das System nicht substituiert ist in einem der aliphatischen Ringe, findet eine schnelle Umwandlung der einen in die andere Konformation statt⁵²⁾.

Ist aber einer der aliphatischen Ringe substituiert (hier: in 1- oder 3-Stellung), so diskutiert man bevorzugte Konformationen. In der angegebenen Literatur wurden Systeme untersucht, die meinen in 3-Stellung substituierten Verbindungen entsprechen.

So schlossen SPECKAMP et al.⁵²⁾ aus Kopplungskonstanten der Substanz **67**, daß die Methylgruppe neben dem Stickstoff (3-Stellung) axial stehen muß. Anhand der Kopplungskonstanten über drei Bindungen ($^3J_{H-H}$) lassen sich nämlich mit Hilfe der KARPLUS-Gleichung⁷⁰⁾ Aussagen über die Torsionswinkel machen. So ist man in der Lage, Konformationen abzuleiten.

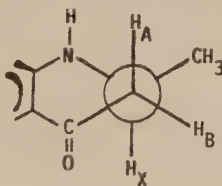
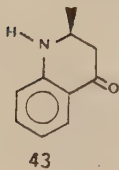


$$J_{AX} = 6.5 \text{ Hz}$$

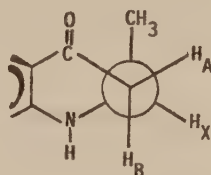
$$J_{BX} = 1.5 \text{ Hz}$$

$$J_{AB} = 19.0 \text{ Hz}$$

Zu einem anderen Ergebnis kam ich durch NMR-Messungen an **43**, das sich durch das Fehlen einer Tosyl-Gruppe von SPECKAMPs Substanz unterscheidet:



I



II

Man findet eine große Kopplungskonstante $^3J_{A-X} = 13 \text{ Hz}$ und eine kleine Kopplungskonstante $^3J_{B-X} = 3.4 \text{ Hz}$. Hieraus kann man, die Gültigkeit der KARPLUS-Beziehung vorausgesetzt, schließen, daß das Proton A zu Proton X einen Winkel von 180° , das Proton B zu Proton X einen Winkel von 60° einnimmt.

Für die geminale Kopplung findet man einen Wert von $^2J_{A-B} = 16 \text{ Hz}$, der recht groß ist (man erwartet für aliphatische Verbindungen einen Wert von $^2J_{H-H} = 12 \text{ Hz}$). Der

gefundene große Wert läßt sich durch die Nachbarschaft der Carbonylgruppe erklären. Kopplungskonstanten von ca. 16 Hz werden beobachtet, wenn ein Proton einen Winkel von 60° und ein zweites einen Winkel von 180° zum π -Orbital einer Doppelbindung einnehmen.

Aus all diesen Gründen kommt man hier zu dem Schluß, daß **I** die bevorzugte Konformation sein muß (äquatoriale Lage der Methylgruppe).

Vergleicht man mein Ergebnis mit dem von SPECKAMP⁵²⁾, so könnte man sich den bei oberflächlicher Betrachtung erscheinenden Widerspruch folgendermaßen erklären: An Molekülmodellen kann man gut erkennen, daß in SPECKAMPs Substanz die Methyl- und Tosylgruppe am günstigsten in diaxialer Stellung stehen. In meiner Substanz hingegen ist an der Stelle der Tosylgruppe nur ein Proton, das viel weniger Platz beansprucht. Eine axiale Position der Methylgruppe ergibt gegenüber einer äquatorialen Stellung keinen Energiegewinn mehr, so daß in **43** die Methylgruppe äquatorial steht.

Vermißt man nun das analoge ABX-System des Ketons **46**, so findet man folgendes: Es gibt zwei kleine vicinale Kopplungskonstanten ($^3J_{A-X} = 3.4$ Hz und $^3J_{B-X} = 5.6$ Hz). Das heißt, daß Proton A und Proton B jeweils in einem Winkel von 60° zum Proton X stehen, was nur mit der Konformation vereinbar ist, in der die Methylgruppe axial steht (**II**). Die geringe Wechselwirkung der Methylgruppe mit den Protonen an C-2 und C-5 und die günstige gestaffelte Anordnung des Protons an C-3 und den Protonen an C-5 ergeben sicherlich den Energiegewinn, so daß die axiale Stellung der Methylgruppe bevorzugt ist.

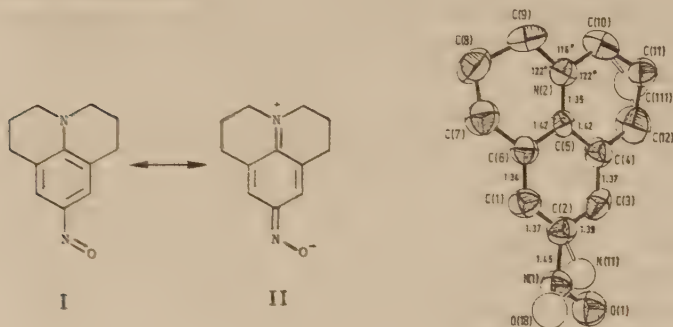
Ähnliches trifft auch für die in 1-Stellung substituierten Verbindungen zu. Im NMR-Spektrum des Aldehyds **13** findet

man für das zur Aldehydgruppe geminale Proton eine Gesamtaufspaltung von etwa 10 Hz, was bei dem vorliegenden ABX-System der Summe der Kopplungskonstanten $J_{AX} + J_{BX}$ entspricht. Daher kann es sich hier nur um den quasiauxialen Aldehyd handeln, denn nur bei dieser Anordnung erwartet man zwei kleine Kopplungskonstanten, deren Summe etwa 10 Hz erreichen sollte.

Weiterhin wäre es interessant zu wissen, ob in den Tetrahydrobenzochinolizinen die Umgebung des Stickstoffs planar ist. Es ist ohne weiteres möglich, spannungsfreie Modelle aufzubauen, die sp^3 - oder sp^2 -hybridisierten Stickstoff enthalten. Das sp^2 -Hybrid würde jedoch wirksamere Konjugation mit dem π -System des Aromaten zulassen. Bei N,N-Dimethylanilin (und ähnlichen Verbindungen) wird eine sp^3 -Hybridisierung diskutiert⁵³⁾. Als guten Hinweis für eine abweichende Hybridisierung werten einige Autoren⁵³⁾ die verminderte Intensität der zweiten Bande im UV-Spektrum von 2,3,6,7-Tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin im Vergleich zum N,N-Dimethylanilin (oder ähnlichen Verbindungen). Einen weiteren Hinweis für eine bevorzugt planare Anordnung soll die leichte Bildung chinoider Strukturen darstellen⁵³⁾.

Der Versuch, durch Dipolmessungen eine Entscheidung über die Hybridisierung zu treffen, gelang nicht zweifelsfrei⁵³⁾.

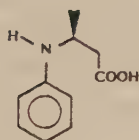
In einer anderen Untersuchung⁵⁴⁾ wurde eine Röntgenstrukturanalyse von 9-Nitroso-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo (ij) chinoxalin durchgeführt.



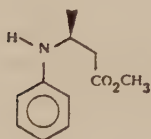
Das Ergebnis der Untersuchung, daß der Stickstoff fast planar ist, verwundert nicht, weil über die Resonanzstruktur II der Stickstoff in eine planare Geometrie gezwungen wird. Weiterhin fand man eine Beweglichkeit einer der Trimethylenketten, so daß beide Konformationen (C_5 - und C_2 -Symmetrie) vorkommen können.

Zur endgültigen Klärung des Sachverhalts müßte eine Röntgenstrukturanalyse eines geeigneten Derivates durchgeführt werden. Diese würde nicht nur Aufschluß über die Geometrie am Stickstoff geben, sondern auch zeigen, welche Konformation bei substituierten Julolidinen vorliegt.

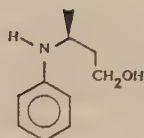
4.3.2. OFFENKETTIGE VERBINDUNGEN



40



41

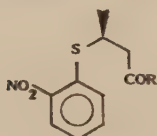


42

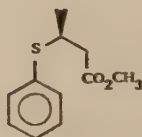
Während der Synthese der tricyclischen Verbindungen erhielt ich die aufgeführten offenkettigen Substanzen. Die Säure erhält man nach der Racematspaltung, der Ester wird für die Shiftmessungen zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit benutzt, und der Alkohol sollte mit $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$ als Komplex vermessen werden, was aber kein positives Ergebnis brachte (die Komplexbildungsstellen sind sicherlich zu weit voneinander entfernt).

Für die vorliegende Arbeit sind diese Verbindungen dennoch wichtig: Da nach der Racematspaltung im Gegensatz zur Literatur⁴⁵⁾ das (+)-Enantiomere anfiel, dachte ich natürlich auch an die Möglichkeit eines Fehlers in der Veröffentlichung. Hier kam eine Arbeit von PUZICHA⁵⁵⁾ zu Hilfe, in der 68 einer Röntgenstrukturanalyse unterzogen wurde. Diese Substanz wurde dann umgesetzt zu 69, die analog zu meinem Ester aufgebaut ist. Ein Vergleich der CD-Spektren zeigt hervorragende Übereinstimmung. Da man weiß, daß der Ersatz eines Schwefels durch einen Stickstoff an diesen Spektren nichts Grundlegendes ändert, kann man annehmen, daß in der Literatur kein Fehler gemacht wurde bei der Zuordnung der Absolutkonfiguration. Das (+)-Enantiomere erhielt ich wohl

tatsächlich deshalb, weil ich Impfkristalle desjenigen Diastereomeren gewonnen hatte, das bevorzugt die (+)-Aminosäure auskristallisieren läßt.



68



69

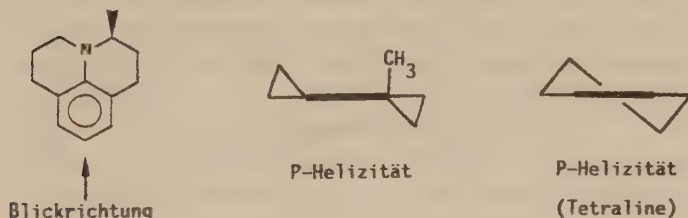
R = R-(+)-Phenylethylamin

Die Säure und der Ester liefern im wesentlichen ähnliche Spektren. Es soll hier keine weitere Zuordnung getroffen werden, da einerseits in dieser Arbeit nur drei Substanzen anfielen und andererseits über solche Verbindungen noch zu wenig Gesichertes bekannt ist, so daß man die drei Verbindungen auch nicht in einen größeren Zusammenhang einordnen kann⁵⁶⁾.

Die CEs des Esters zeigten eine starke Lösungsmittelabhängigkeit; besonders stark ausgeprägt ist dabei der Einfluß auf die "charge transfer"-Übergänge. Dies ist zu erwarten, da die Verfügbarkeit der freien Elektronen am Stickstoff stark durch Wechselwirkung mit Lösungsmittelmolekülen beeinflusst werden kann. Einen Einfluß auf das Aussehen der Spektren durch die Verwendung unterschiedlich polarer Lösungsmittel erwartet man auch deshalb, weil gerade offenkettige Verbindungen konformativ beweglich sind und deshalb leicht durch unterschiedliche Komplexierung mit dem Lösungsmittel ihre Konformation ändern können.

4.3.3. IN 3- UND 3,9-STELLUNG SUBSTITUIERTE TETRAHYDRO- BENZOCHINOLIZINE

Im Vergleich zu den offenkettigen Verbindungen fallen hier als erstes die viel größeren $\Delta\epsilon$ -Werte auf, was sicherlich durch die Fixierung einer chiralen Konformation in einer Ringstruktur erklärt werden muß. Dies führt offensichtlich zu einer chiralen Störung, die dem Chromophor direkt benachbart ist. Solch eine chirale Störung besteht in der helikalen Anordnung der aliphatischen Ringe (C_2 -Symmetrie).



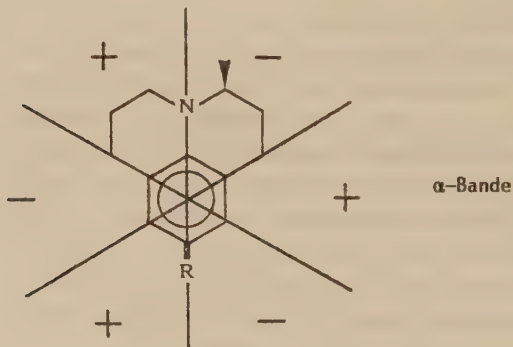
Eine analoge Betrachtung zu den Tetralinen⁵⁷⁾ führt zu den obigen Projektionen. Bei P-Helizität sollte man dann einen positiven CE in der α -Bande erwarten, bei M-Helizität einen negativen. Bei allen Verbindungen dieser Substanzklasse wurde ein positiver CE in der α -Bande gemessen, und wir müssen von einer Konformation ausgehen, die durch die P-Helizität beschrieben wird.

Dies stimmt auch mit den anderen Ergebnissen, die ich vorher abgeleitet hatte, überein: Wir erwarten eine axiale Stellung der C-3-Methylgruppe, was bei der hier vorliegenden (S)-Konfiguration nur zu einer P-Helizität der Ringe führen kann. Daß man bei P-Helizität wie im Tetralinfall von einem positiven CE ausgehen darf, wird durch die Arbeit von GEGNER⁵⁸⁾ gestützt, die am Steroidgerüst konformativ fixierte

Tetrahydrochinoline vermessen hat. Diese zeigten in der α -Bande einen positiven CE bei P-Helizität.

Führt man Messungen unter Zusatz von Säure durch, so erhält man Spektren, deren Kurvenverlauf den Spektren, die ohne Säurezusatz gemessen wurden entspricht, jedoch sind die CE nur etwa ein Fünftel so groß. Durch das Protonieren wird der Stickstoff in eine sp^3 -Hybridisierung gezwungen (er verhält sich nun ähnlich wie ein Kohlenstoff) und die bevorzugte Konformation der Ringe hat C_s -Symmetrie. Das System ist so starr, daß eine helikale Anordnung der Ringe unmöglich geworden ist. Die chirale Störung des Chromophors wird jetzt nur noch von der 3-Methylgruppe (chirale 3. Sphäre) verursacht; die vorher das Vorzeichen und die Größe des CE bestimmende 2. Sphäre ist nicht mehr chiral. Das Resultat sind die kleinen $\Delta\epsilon$ -Werte.

Wie beim Tetralinchromophor soll der Einfluß einer 3. Sphäre mit Hilfe einer Sektorregel beschrieben werden:



Die Benzolebene (yz -Ebene) bildet auch hier eine Knotenfläche, die dargestellten Vorzeichen gelten nur für die oberen Sektoren und haben zunächst nur demonstrativen Charakter.

Welche Vorzeichen den Sektoren zukommt, müßte noch durch geeignet substituierte Verbindungen gezeigt werden.

Es läßt sich jedoch sagen, daß zur P-Helizität ($+\Delta\epsilon$) ein geringer Beitrag aus der chiralen Störung, die die Methylgruppe darstellt (3. Sphäre), hinzukommen muß. Bis jetzt kann nur nicht bestimmt werden, mit welchem Vorzeichen dieser Beitrag eingeht. Jedoch trägt hauptsächlich die chirale Störung durch die Helizität der Ringe (Chiralität der 2. Sphäre) zum CE bei (siehe Messungen mit Säurezusatz).

Eine zusätzliche Substitution in 9-Position verändert am Aussehen der Spektren sehr wenig, solange die Gruppen keine starken "Störer" sind wie 48 und 55, die durch starke Wechselwirkung mit dem aromatischen System einen neuen Chromophor bilden. Es kommen noch zusätzliche $\pi \rightarrow \pi^*$ - und $n \rightarrow \pi^*$ -Übergänge und Exciton-Wechselwirkungen hinzu, und die Spektren werden so komplex, daß man ohne weitere Untersuchungen zunächst keine Interpretation der Effekte wagen sollte.

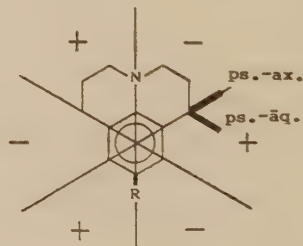
Die schwachen (achiralen) "Störer" am aromatischen Ring bei gleichbleibender chiraler Störung können am Aussehen der Spektren nur sehr wenig verändern, weil ihre spektroskopischen Momente im Vergleich zum spektroskopischen Moment der NR_2 -Gruppe klein sind, so daß durch die in 9-Position eingeführten Substituenten Richtung und Größe des Summenvektors nicht wesentlich beeinflusst wird.

4.3.4. IN 1- UND 1,9-STELLUNG SUBSTITUIERTE TETRAHYDRO- BENZOCHINOLIZINE

Auch bei dieser Substanzklasse will ich mich nur auf die α -Bande beschränken. Leider ist die Absolutkonfiguration der Verbindungen dieser Reihe unbekannt; doch durch die Ergebnisse aus der Reihe der 3- und 3,9-substituierten Verbindungen hat man ein ganz gutes Rüstzeug, um zu Aussagen über die 1- und 1,9-substituierten Verbindungen zu kommen.

Da hier die peri-Wechselwirkung zwischen den Protonen an C-3 und C-5 geringer ist als die Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe an C-3 und den Protonen an C-5, kann man in erster Näherung nicht annehmen, daß die Ringe bevorzugt helikal angeordnet sind. Da aber die CE in der α -Bande mit gleicher Intensität auftreten wie in den 3- und 3,9-substituierten Substanzen, ist auch hier eine C_2 -Symmetrie wahrscheinlich besonders günstig.

Da man in 4.3.3. aus der bekannten Absolutkonfiguration, einem positiven CE der α -Bande, unter Berücksichtigung von NMR-Ergebnissen und aus dem Ergebnis von GEGNER⁵⁸⁾ auf eine P-Helizität schließen konnte, muß eine ähnliche Behandlung auch hier gestattet sein. Das neue System unterscheidet sich von dem vorhergehenden nur durch die andere Position der Substituenten, die eine chirale Störung nur der 3. Sphäre darstellen.



Auch hier sollte die chirale 2. Sphäre den Hauptanteil am CE haben, und Beiträge aus höheren Sphären sollten von untergeordneter Bedeutung sein.

Wie im Falle der 3- und 3,9-substituierten Verbindungen kann man auch für die 1- und 1,9-substituierten Verbindungen zwei mögliche Stellungen der Substituenten in 1-Position, pseudoaxial oder pseudoäquatorial, diskutieren. Wie schon aus NMR-Messungen abgeleitet wurde, sind hier die Substituenten quasiaxial angeordnet. Auch aus sterischen Gründen ist die pseudoaxiale Position günstiger als die pseudoäquatoriale; nur in pseudoaxialer Lage hat der Substituent in 1-Position die geringste Wechselwirkung mit dem Proton an C-10 und den Protonen an C-2. Nicht zuletzt sprechen die CD-Spektren für eine pseudoaxiale Position der Substituenten, da diese nur in pseudoaxialer Stellung in einer Sektorknotenebene liegen und keinen Beitrag aus der 3. Sphäre zum CE liefern sollten.

Mit anderen Worten, ein Substituent in pseudoäquatorialer Lage ist ebenso chiral zum Ring angeordnet wie die Bindung zwischen C-1 und C-2 und sollte ebenso wie diese den CE stark beeinflussen. Eine pseudoaxiale Stellung der Substituenten bildet zum Ring eine achirale Konformation und sollte keinen großen Effekt auf die Größe des CE ausüben. Da man kaum eine Veränderung der Größe der CE bei den verschiedenen nur in 1-Position substituierten Derivaten findet, muß das als zusätzlicher Hinweis auf eine pseudoaxiale Stellung gewertet werden (Lage der Substituenten auf einer Knotenebene).



P-Helizität

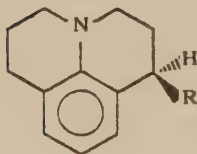


M-Helizität

Die hier noch einmal dargestellte absolute Konformation der 2. Sphäre in P-Helizität ergibt einen positiven CE, in der M-Helizität einen negativen CE in der α -Bande.

Zusätzliche Substitution in 9-Position verändert wie bei den 3-substituierten Verbindungen nur wenig, wenn keine starke Wechselwirkung des Chromophors mit dem Substituenten stattfindet. Auch hier bewirkt das große spektroskopische Moment der NR_2 -Gruppe, daß durch die kleinen Momente der Substituenten in 9-Position der Summenvektor kaum beeinflußt wird.

Faßt man alle Ergebnisse zusammen, kann man den 1-substituierten Verbindungen folgende Absolutkonfiguration zuweisen, die aber selbstverständlich durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden muß:

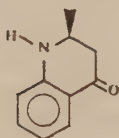


Für alle Verbindungen mit
P-Helizität (+-CE in der
 α -Bande)

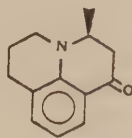
Da bei den 1-substituierten Tetrahydrobenzochinolizinen beide Enantiomere dargestellt wurden, ist die Spiegelbildlichkeit der Spektren deutlich zu sehen. Nicht nur die Enantiomerenpaare zeigen spiegelbildliche Kurven, sondern auch die Diastereomerenpaare, was nicht verwundert, denn die CE werden hauptsächlich durch die Helizität und nicht durch die Substituenten bestimmt.

4.3.5. ARYLKETONE

Als Zwischenprodukt erhielt ich während der Synthese der Tetrahydrochinolizinderivate zwei Ketone:



43

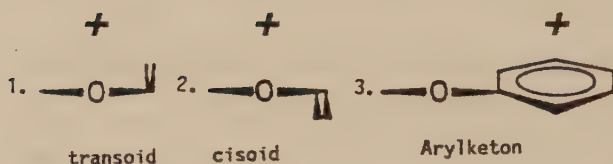


46

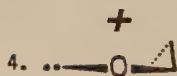
Seit langer Zeit schon werden gesättigte und ungesättigte Ketone (einschließlich Arylketone) auf ihre CE hin untersucht⁷⁸⁾. Dabei wurde der $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang besonders gut erforscht und soll hier ausschließlich betrachtet werden.

Für Arylketone findet man den $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang bei etwa 320 nm⁷⁶⁾. Formal haben Arylketone gleichzeitig je eine zur Carbonylgruppe cisoid und eine transoid Doppelbindung, und bei nichtebener Anordnung des Chromophors führen beide hierfür gültigen Regeln zum gleichen Vorzeichen des CE⁶⁴⁾:

Nicht koplanares Enon⁷⁷⁾



Koplanares Enon⁷⁷⁾



Schematische Darstellung der Regeln
(Projektion vom O zum C des Carbonyls)

Wendet man diese Regeln auf die hier dargestellten heterocyclischen Systeme an, so kommt man zu folgenden Ergebnissen:

Konformationsbetrachtungen an Modellen zeigen, daß in dem tricyclischen Keton der aromatische Ring und die C=O-Gruppe nicht koplanar angeordnet sein können und einen inhärent chiralen Chromophor bilden. Anwendung der Regel 3. (oder auch 1. und 2.) auf dieses System ergibt, daß man einen negativen CE für den $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang erwarten sollte. Verfährt man in gleicher Weise mit dem bicyclischen Keton, so sieht man an Modellen zunächst, daß hier auch eine koplanare Anordnung des Chromophors möglich ist. Man sollte hier also sowohl die Regel

für koplanare als auch nicht koplanare Enone anwenden und mit dem Experiment vergleichen. So kommt man nun für dieses bicyclische Keton zur Voraussage eines positiven CE bei Anwendung der Regel 3. (oder 1., 2.) und eines negativen CE bei Anwendung der Regel für koplanare Enone (4.).

Das Experiment zeigt, daß beide Ketone einen negativen CE der $n \rightarrow \pi^*$ -Bande aufweisen. Dies stimmt mit der Vorhersage für das tricyclische Keton (Anwendung der Regel für nicht koplanare Enone) und das bicyclische Keton (Anwendung der Regel für den koplanaren Chromophor) überein. 43 zeigt innerhalb des $n \rightarrow \pi^*$ -Übergangs eine bisignate Kurve. Diese Erscheinung wurde schon mehrfach beobachtet⁷⁸⁾; eine allgemeine Erklärung hierfür ist nicht bekannt. In manchen Fällen konnte gezeigt werden, daß ein Gleichgewicht zwischen zwei Konformationen der Grund für dieses Verhalten war. Bei Verwendung eines polaren Lösungsmittels erhält man ebenfalls eine bisignate Kurve, allerdings ohne Feinstruktur. Auch mit Säurezusatz mißt man eine bisignate Kurve für den $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang; die CE sind aber nur etwa ein Drittel so groß wie ohne Säurezusatz.

Zusammenfassend kann man sagen, daß man, solange keine gegenteiligen Daten bekannt sind, bei 43 von einem koplanaren Chromophor ausgehen sollte, was nach der Regel 4. bei der hier vorliegenden absoluten Konformation zu einem negativen CE in der $n \rightarrow \pi^*$ -Bande führt. Bei 46 jedoch muß man von einem inhärent chiralen Chromophor ausgehen (nicht koplanares Enon), was bei der hier vorliegenden absoluten Konformation zu einem negativen CE in der $n \rightarrow \pi^*$ -Bande führt. Das Heteroatom (Stickstoff) in den beiden Ketonen scheint nicht zu stören. Protoniert man den Stickstoff, so erhält man im wesentlichen ähnliche Spektren nur ohne Feinstruktur. Während bei 46 der CE der $n \rightarrow \pi^*$ -Bande ein Drittel kleiner ist, findet man bei 43 einen um zwei Drittel kleineren $\Delta\varepsilon$ -Wert. Die bekannten Regeln sind offensichtlich also auch für die hier dargestellten Systeme gültig.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurden nach meinem Wissen zum ersten Mal optisch aktive Tetrahydrobenzochinolizine dargestellt; hierfür wurden mit Erfolg zwei verschiedene Synthesewege entwickelt.

Ausgehend von der Kenntnis, daß Tetrahydrochinoline in P-Helizität einen positiven CE in der α -Bande aufweisen, konnte gezeigt werden, daß Tetrahydrobenzochinolizine das gleiche Verhalten zeigen, es also sinnvoll ist, die auf Tetraline und Tetrahydrochinoline erfolgreich angewendete Helizitätsregel auch hier zu verwenden.

Aus NMR-Daten und Modellbetrachtungen wurde auf eine bevorzugte Konformation bei substituierten Tetrahydrobenzochinolizinen geschlossen. Hier wäre eine Röntgenstrukturanalyse hilfreich, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Leider konnten die 2-substituierten Verbindungen nicht optisch aktiv dargestellt werden. Durch sie hätte man weitere Informationen gewinnen können über den Einfluß von Substituenten auf den CD, da hier die Substituenten nicht auf einer Knotenebene gelegen hätten.

Aufgrund aller neuen Erkenntnisse wurde den 1-substituierten Verbindungen eine Absolutkonfiguration zugewiesen, die aber auch noch durch eine Röntgenstrukturanalyse gestützt werden sollte.

Bei den beiden dargestellten Ketonen konnte die existierende Regel für Arylketone auf dieses stickstoffhaltige System erfolgreich angewendet werden.

Nach diesen ersten Ergebnissen über den Tetrahydrobenzochinolizinchromophor muß natürlich noch einige Arbeit geleistet werden, um die Vorstellungen über diesen Chromophor zu verfeinern.

6. Experimenteller Teil

Verwendete Geräte, Methoden und Materialien

Die Schmelzpunkte wurden auf einem KOFLER-Heizblockmikroskop (Fa. REICHERT) bestimmt. Die angegebenen Werte sind unkorrigiert.

Zur Aufnahme der NMR-Spektren dienten die Geräte WP-80 (Fa. BRUKER) und AM-400 (Fa. BRUKER). Die Messungen wurden im jeweils angegebenen Lösungsmittel mit TMS oder undeutertem Restlösungsmittel als innerem Standard durchgeführt. Die angegebenen Werte in ppm beziehen sich auf die δ -Skala. Die Spektren wurden nach 1. Ordnung interpretiert.

Die Infrarot-Spektren wurden im angegebenen Lösungsmittel mit einem IR-Gitterspektrometer (Fa. PERKIN-ELMER, Modell 257) aufgenommen. Die Werte sind in cm^{-1} aufgeführt.

Die Massenspektren wurden mit den Geräten MAT CH-5 und MAT 731 (Fa. VARIAN) bei 70 eV aufgenommen.

Zur Dünnschicht-Chromatographie dienten DC-Aluminiumfolien, beschichtet mit Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. MERCK, Fa. MACHEREY-NAGEL). Die Substanzflecke wurden je nach Problem nach folgenden Methoden lokalisiert:

- Prüfung unter der UV-Lampe.
- Ansprühen mit Chromschwefelsäure und Entwicklung durch Erhitzen auf 150 bis 200 °C.
- Ansprühen mit Cersulfat-Molybdätophosphorsäure-Schwefelsäure und Entwickeln in der Hitze (die hier dargestellten Verbindungen färben sich fast immer spontan an).
- Adsorption von Ioddampf.

Die säulenchromatographischen Trennungen wurden mit selbstgefüllten Säulen variabler Größe (je nach Trennungsproblem) durchgeführt. Hierfür wurde Kieselgel der Korngröße 20 bis 45 μm (Fa. GRACE) verwendet. Die Substanzen wurden, wenn möglich im Laufmittel gelöst, auf eine Vorsäule aufgebracht oder mit einer Spritze direkt auf die Säule aufgegeben und mit einer Niederdruckpumpe (Fa. DURAMAT) eluiert.

Zur Messung der Drehwerte stand das Polarimeter 141 der Firma PERKIN-ELMER zur Verfügung. Alle Werte sind bei Raumtemperatur in den jeweils angegebenen Lösungsmitteln bestimmt worden, wobei die Konzentration die Dimension g/100 ml besitzt.

Zur Messung des Circular dichroismus diente der Dichrograph Mark III des französischen Herstellers ISA JOBIN-YVON. Das vermessene Originalspektrum wurde über eine angeschlossene Datenverarbeitungsanlage PDP 8 umgerechnet und nach meist ein- bis zweimaligem Glätten ausgeschrieben.

In allen Fällen konnten die Lösungen nach Messung des CD zur Aufnahme der Ultraviolett-Spektren verwendet werden. Hierzu dienten die UV-Spektrometer der Firmen ISA JOBIN-YVON und VARIAN (Cary-1756).

Alle feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in ausgeheizten Glasapparaturen unter geringem Argonüberdruck durchgeführt. Die Substanzen wurden mit Hilfe der Septentechnik zugegeben. Trockene Lösungsmittel wurden nach folgenden Verfahren hergestellt:

- Diethylether, Tetrahydrofuran, Benzol und Toluol wurden mit Natrium und Benzophenon unter Rückfluß erhitzt, bis die Lösung blau wurde.
- Hexamethylphosphorsäuretriamid, Diisopropylamin und Pyridin wurden destilliert und über Molekularsieb aufbewahrt.
- Methanol, Ethanol und Isopropanol wurden mit Magnesiumspänen mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann destilliert (sprangen diese Reaktionen nicht an, so wurde mit Natrium vorgetrocknet).
- Dichlormethan wurde mit Lithiumaluminiumchlorid kurz unter Rückfluß erhitzt und destilliert.
- Essigsäureethylester wurde mehrere Stunden mit Calciumhydrid unter Rückfluß erhitzt und destilliert.
- Hexan, Petrolether, Pentan und Dichlormethan wurden mit Aluminiumoxid (aktiv, basisch) getrocknet (Säule).

Abkürzungen

EE	Essigsäureethylester
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
PE	Petrolether
THF	Tetrahydrofuran
THQ	1,2,3,4-Tetrahydrochinolin

ber.	berechneter Wert
gef.	gefundenener Wert

DC	Dünnschichtchromatographie
SC	Säulenchromatographie
Rf	Retentionsfaktor (DC)
us	upper spot (in der DC: wenn mehrfach entwickelt wurde und kein
ls	lower spot verlässlicher RF-Wert angegeben werden konnte)

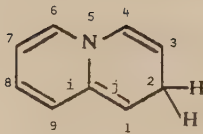
b	verbreitert
d	Dublett
dd	doppeltes Dublett
m	Multiplettkomplex
q	Quartett
s	Singulett
t	Triplett

CE	Cottoneffekt
sh	Schulter

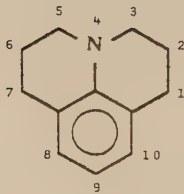
Übliche Aufarbeitung

Die organische wasserfeuchte Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft.

Nomenklatur



2H-Chinolizin



2,3,6,7-Tetrahydro-1H,5H-
benzo(ij)chinolizin

1,2'-Cyanoethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (3)¹⁷⁾

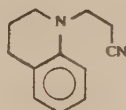
90.5 g (0.68 Mol) 1 in 70 g Essigsäure werden auf 125 °C erwärmt. Hierzu läßt man innerhalb von 3 Stunden 64 g (1.2 Mol) Acrylnitril tropfen und kocht 6 Stunden unter Rückfluß. Man läßt abkühlen, neutralisiert mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung, extrahiert dreimal mit 100-ml-Portionen Chloroform, wäscht die vereinigten Chloroform-Extrakte mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ein. Das Rohprodukt (122 g, 96 % d. Th.) wird ohne Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

DC: PE/EE = 10/6; Rf 0.58.

Eine gereinigte analytische Probe zeigte folgende physikalische Eigenschaften:

MS m/z (% relative Int.)

186 (22) M⁺
146 (100) M⁺ - 40



IR (CCl₄)

3010, 3060 (C-H aromatisch)
2250 (C≡N nicht konjugiert)
1600, 1490 (C-C aromatisch)

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃)

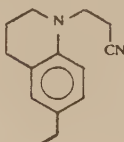
7.2 - 6.4 (4H, m, aromatisch)
3.65 (2H, t, H-1')
3.38 (2H, t, H-2)
2.78 (2H, t, H-4)
2.58 (2H, t, H-2')
2.00 (2H, m, H-3)

1,2'-Cyanoethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-ethylchinolin (4)

Ansatz: 110 g (0,68 Mol) 2, 70 g Essigsäure, 64 g (1,2 Mol) Acrylnitril.
Einzelheiten der Darstellung siehe bei 3.

GC: OV17, 250 °C.

Ausbeute: 144 g Rohprodukt (98 % d. Th.).



IR (Film, NaCl)

2242 (C≡N nicht konjugiert)
1610, 1500 (C-C aromatisch)

1,2'-Carboxyethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (5)¹⁷⁾

Zu 122 g (0,66 Mol) 3 gibt man eine Lösung von 185 g (3,3 Mol) Kaliumhydroxid in 1,25 l Wasser und kocht unter Rückfluß, bis man eine klare Lösung erhält. Man läßt die Lösung abkühlen, fügt 300 ml EE hinzu und neutralisiert mit konzentrierter Salzsäure. Nun trennt man die organische von der wäßrigen Phase und extrahiert die wäßrige Phase noch fünfmal mit 150-ml-Portionen EE. Man trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab.

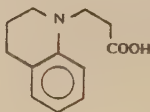
Es verbleiben 119 g (89 % d. Th.) Rohprodukt, das für die weitere Reaktion nicht gereinigt werden muß (eventuell Säule PE/EE = 70/30).

DC: EE; Rf 0,91.

Smp.: 69 - 70 °C

MS m/z (% relative Int.)

205 (24) M⁺
146 (100) M⁺ - 59



IR (Film, NaCl)

3500 - 2500 (O-H, Säure)
1700 (C=O, Säure)
1600, 1500 (C-C, aromatisch)

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃)

10.4 (1H, s, Säureproton)
 6.8 (4H, m, aromatisch)
 3.6 (2H, t, H-1')
 3.25 (2H, t, H-2)
 2.6 (4H, 2 überlagerte t, H-2', H-4)
 1.9 (2H, m, H-3)

1,2'-Carboxyethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-ethylchinolin (6)

Ansatz: 145 g (0.68 Mol) 4, 185 g (3.3 Mol) Kaliumhydroxid in 1.25 l Wasser.

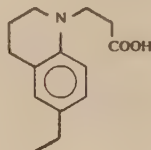
Einzelheiten der Darstellung siehe bei 5.

Ausbeute: 140 g Rohprodukt (89 % d. Th.).

DC: EE; Rf 0.90.

MS m/z (% relative Int.)

233 (30) M⁺
 174 (100) M⁺ - 59



¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃)

9.7 (1H, s, Säureproton)
 9.0 - 6.6 (3H, m, aromatisch)
 3.7 (2H, t, H-1')
 3.3 (2H, t, H-2)
 3.0 - 1.4 (6H, m, H-2', H-1, Ar-CH₂-CH₃)
 2.0 (2H, m, H-3)
 1.25 (3H, t, Ar-CH₂-CH₃)

2,3,6,7-Tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin-1-on (7)¹⁷⁾

In einen 2-l-Dreihalskolben, der mit einem KPG-Rührer und einem Rückflußkühler versehen wurde, gibt man 100 g (0.49 Mol) 5, 1000 ml trockenes Xylol, 51 g Kieselgel und 110 g Sicapent. Diese Mischung kocht man 2 Stunden unter Rückfluß, läßt abkühlen und dekantiert das Xylol ab. Den Rückstand kocht man noch zweimal mit 200-ml-Portionen Xylol aus. Man destilliert das Xylol unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer ab und erhält in der Regel das Keton als gelbbraunes Öl (selten kristallin), das fast sauber ist. Die Ausbeute beträgt 37 g (40 % d. Th.).

Folgendes Verfahren hat sich bewährt, um dieses Öl zu kristallisieren:

Man löst das Öl in siedendem PE, läßt auf 0 °C abkühlen, dekantiert von dem ausgeölten Keton und stellt diese Lösung in einen Tiefkühlschrank. Über Nacht bilden sich meistens hellgelbe Kristalle. Diesen Vorgang wiederholt man mit dem Öl, bis sich die Substanz auf diese Weise nicht mehr kristallisieren läßt. Man reinigt dann das Öl über eine Filtriersäule mit Methylenchlorid als Laufmittel und kann auf die vorher beschriebene Methode weitere Kristalle gewinnen.

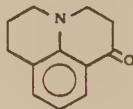
Eine Destillation (wie in der Literatur beschrieben) lieferte keine guten Ergebnisse. Als Vorteil erwies sich die Verwendung von Sicapent anstelle von Phosphorpentoxid, da man die Lösung besser rühren konnte.

DC: PE/EE = 10/2; Rf 0.2.

Smp.: 62 - 63 °C

MS m/z (% relative Int.)

187 (100) M⁺



IR (CHCl₃)

1650 (C=O)

1590, 1490 (C-C aromatisch)

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃)

7.7 (1H, m, H-10)

7.1 (1H, m, H-8)

6.6 (1H, t, H-9, ³J_{H-H} = 7 Hz)

3.3 (4H, m, H-3, H-5)

2.7 (4H, m, H-2, H-7)

2.05 (2H, m, H-6)

2,3,6,7-Tetrahydro-9-ethyl-1H,5H-benzo(ij)chinolizin-1-on (8)

Ansatz : 130 g (0.56 Mol) 6, 1000 ml Xylol, 60 g Kieselgel,
110 g Sicapent.

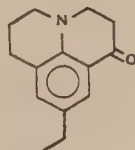
Ausbeute: 50 g Rohprodukt (42 % d. Th.).

Weitere Einzelheiten siehe 7.

Smp.: 32 - 33 °C

MS m/z (% relative Int.)

215 (58) M^{+}
200 (100) $M^{+} - 15$



IR (Film, NaCl)

1665 (C=O)
1610, 1495 (C-C aromatisch)

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃)

7.55 (1H, m, H-10)
7.0 (1H, m, H-8)
3.5 - 3.0 (4H, m, H-3, H-5)
2.9 - 2.3 (6H, m, H-2, H-7, Ar-CH₂-CH₃)
2.1 (2H, m, H-6)
1.15 (3H, t, Ar-CH₂-CH₃)

Elementaranalyse (MS) $C_{14}H_{17}NO$

ber. 215.1310

gef. 215.1308

1-(1'-Diphenylphosphinoyl-1'-methoxymethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-
1H,5H-benzo (ij) chinolizin-1-ol (9) Lit. 38)

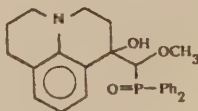
3.2 g (13 mMol) Methoxymethyldiphenylphosphinoxid in 100 ml trockenem THF werden auf -78 °C gekühlt. Man tropft langsam 10 ml (15 mMol) tert.-Butyllithium (Lösung in Pentan) zum Wittigreagenz, läßt auf Raumtemperatur aufwärmen und rührt bei dieser Temperatur 30 Minuten nach. Nun kühlt man wieder auf -78 °C und tropft 1.8 g (11 mMol) 7 in 10 ml trockenem THF zu der Lösung, läßt auf Raumtemperatur aufwärmen und rührt 30 Minuten nach. Danach hydrolysiert man mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und arbeitet wie üblich auf. Man kann das Rohprodukt durch Säulenchromatographie reinigen (Gradientenelution: mit PE/EE = 10/0.5 beginnen und mit PE/EE = 10/3 enden).

Bei langen Reaktionszeiten entstehen größere Mengen Enolether (nach etwa 16 Stunden isoliert man fast nur Enolether), was aber hier nicht stört, da der Enolether das gewünschte Produkt im folgenden Schritt ist. Die Ausbeute liegt bei 2.9 g (70 % d. Th.). Die Substanz kann aus EE umkristallisiert werden. DC: PE/EE = 10/6; Rf 0.28.

Smp.: 170 - 172 °C

MS m/z (% relative Int.)

433	(6)	M ⁺
246	(100)	
231	(83)	246 - 15



IR (CHCl₃)

3350	(O-H)
3060	(C-H aromatisch)
1600, 1500	(C-C aromatisch)
1440	(P-Phenyl)
1165	(C-O-C)

¹H-NMR (80 MHz, Aceton-d₆)

8.3 - 7.5	(10H, m, P-Ph ₂)
7.38	(1H, dd, H-10)
6.75	(1H, dd, H-8)
6.45	(1H, t, H-9)
5.7	(1H, s, O-H)
4.4	(1H, d, H-1', ² J _{P-H} = 7 Hz)
2.77	(3H, s, O-CH ₃)
3.2 - 1.7	(10H, m, H-2, H-3, H-5, H-6, H-7)

Elementaranalyse $C_{26}H_{28}NO_3P$ (433.5)

ber. C 72.0 H 6.5 N 3.3

gef. C 71.2 H 6.4 N 3.5

1-Methoxymethylen-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin (11)³⁸⁾

0.4 g (10 mMol) Kaliumhydrid (ölfrei) werden in 10 ml trockenem THF vorgelegt. Hierzu tropft man eine Lösung von 2.2 g (5 mMol) **9** in 5 ml THF. Man rührt 10 Minuten nach, hydrolysiert mit Wasser und arbeitet wie üblich auf. Die Ausbeute an gelbgrüner Flüssigkeit beträgt 0.5 g (45 % d. Th.).

Man erhält ein Gemisch von Z- und E-Isomeren, die bei Bedarf chromatographisch gut getrennt werden können (PE/EE = 10/1).

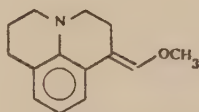
Nimmt man an Stelle von Kaliumhydrid Natriumhydrid, so muß man 2 Tage bei Raumtemperatur reagieren lassen.

DC: PE/EE = 10/6; Rf 0.8 und 0.7.

DC: CH_2Cl_2 ; Rf 0.8 und 0.6.

MS m/z (% relative Int.)

215 (100) M^{+}
200 (90) $M^{+} - 15$



IR (CCl_4)

1640 (C=C Enolether)
1580, 1480 (C=C aromatisch)

¹H-NMR (80 MHz, Aceton-d₆)

7.75 (1H, dd, H-10)
6.69 (1H, dd, H-8)
6.41 (1H, t, H-9)
5.98 (1H, t, $\underline{CH-OCH_3}$, ⁴J_{H-H} = 1.4 Hz)
3.65 (3H, s, $\underline{O-CH_3}$)
3.1 (4H, t, H-3, H-5)
2.7 (2H, t, H-7)
2.38 (2H, m, H-2)
1.9 (2H, m, H-6)

Elementaranalyse $C_{14}H_{17}NO$ (215.3)

ber. C 78.1 H 8.0 N 6.5
gef. C 78.7 H 7.8 N 6.3

1-Methoxymethylen-9-ethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin (12)

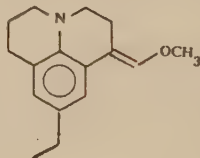
42 g (0.17 Mol) Methoxymethyldiphenylphosphinoxid 34 in 300 ml trockenem THF werden auf $-78^{\circ}C$ gekühlt. Man tropft langsam 130 ml (0.17 Mol) tert.-Butyllithium (Lösung in Pentan) zum Wittigreagenz, läßt auf Raumtemperatur aufwärmen und rührt bei dieser Temperatur 30 Minuten nach. Nun kühlt man wieder auf $-78^{\circ}C$ und tropft 21 g (0.1 Mol) 8 in 100 ml trockenem THF zu der Lösung, läßt auf Raumtemperatur aufwärmen und rührt über Nacht nach. Danach hydrolysiert man mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und arbeitet wie üblich auf. Man kann das Rohprodukt durch Säulenchromatographie reinigen (Methylenchlorid).

Die Ausbeute lag bei 14 g (59 % d. Th.).

DC: PE/EE = 10/6; Rf 0.84.

MS m/z (% relative Int.)

243 (100) M^{+}
228 (81) $M^{+} - 15$



IR (Film, NaCl)

1645 (C=C Enolether)
1600, 1485 (C-C aromatisch)

1H -NMR (80 MHz, C_6D_6)

8.25 (1H, d, H-8)
6.75 (1H, s(b), H-10)
5.7 (1H, t, $CH-OCH_3$, $^4J_{H-H} = 1.3$ Hz)
3.25 (3H, s, $O-CH_3$)
1.3 (3H, t, $-CH_2-CH_3$)
3.0 - 1.6 (8H, m)

Elementaranalyse (MS) $C_{16}H_{21}NO$

ber. 243.1623
gef. 243.1623

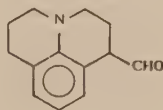
(±)-1-Formyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin (13)

Zu 30 ml Perchlorsäure (70 %ig) tropft man bei 0 °C 20 ml Diethylether. Dann gibt man 7.6 g (35 mMol) 11 in 30 ml Diethylether zu der gekühlten Lösung und rührt bei dieser Temperatur 1 Stunde nach, nimmt das Kühlbad weg und läßt über Nacht zu Ende reagieren. Danach macht man mit Kaliumcarbonat basisch, extrahiert mit Ether und arbeitet wie üblich auf. Anschließend reinigt man das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EE = 10/2). Die Ausbeute an fast farbloser Flüssigkeit, die schnell braun wird, beträgt 6 g (84,5 % d. Th.). Der Aldehyd ist nicht stabil, so daß man am besten sofort die Reduktion zu (±)-15 vornimmt.

DC: CH₂Cl₂; Rf 0,68.

MS m/z (% relative Int.)

201	(42)	M ⁺	
172	(100)	M ⁺	- 29
144	(45)		172 - 28



IR (Film, NaCl)

3080,	3020	(C-H aromatisch)
	2720	(C-H Aldehyd)
	1720	(C=O)
1600,	1500	(C-C aromatisch)

¹H-NMR (80 MHz, Benzol-d₆)

	9.43	(1H, m, Aldehyd)
6.9 -	6.5	(3H, m, H-8, H-9, H-10)
	3.05	(1H, m, H-1, X-Teil, J _{AX} + J _{BX} = 10 Hz)
2.8 -	1.3	(10H, m, H-2, H-3, H-5, H-6, H-7)

Elementaranalyse (MS) C₁₃H₁₅NO

ber. 201.1154

gef. 201.1161

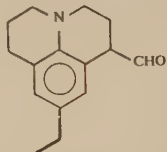
(±)-1-Formyl-9-ethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin (14)

Zu 80 ml Perchlorsäure (70 %ig) tropft man bei 0 °C 60 ml Diethylether. Dann gibt man 13 g (0,05 Mol) 12 in 80 ml Diethylether zu der gekühlten Lösung und rührt bei dieser Temperatur 1 Stunde nach, nimmt das Kühlbad weg und läßt über Nacht zu Ende reagieren. Danach macht man mit Kaliumcarbonat basisch, extrahiert mit Ether und arbeitet wie üblich auf. Anschließend reinigt man das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EE = 10/2). Die Ausbeute an gelblicher Flüssigkeit beträgt 7,5 g (62 % d. Th.). Der Aldehyd ist nicht stabil, so daß man am besten sofort die Reduktion zu (±)-16 vornimmt.

DC: PE/EE = 10/3; Rf 0,6.

MS m/z (% relative Int.)

229	(26)	M ⁺
200	(100)	M ⁺ - 29
172	(24)	200 - 28



IR (Film, NaCl)

2700, 2840	(C-H Aldehyd)
1720	(C=O)
1600, 1490	(C-C aromatisch)

Elementaranalyse (MS) C₁₅H₁₉NO

ber. 229,1467
gef. 229,1468

(±)-1-Hydroxymethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo [ij] chinolizin (±)-15

Zu 30 ml trockenem Ether gibt man 0.6 g (15 mMol) LAH. Hierzu tropft man langsam eine Lösung von 6 g (30 mMol) 13 in 50 ml trockenem Ether. Man rührt noch 10 Minuten nach, hydrolysiert dann mit gesättigter MgSO_4 -Lösung, ethert die wäßrige Phase mehrfach aus und arbeitet wie üblich auf. Der Alkohol wird chromatographisch gereinigt (PE/EE = 10/2) und läßt sich dann auch kristallisieren (Hexan).

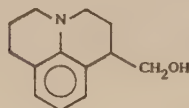
Die Ausbeute beträgt nach der Reinigung 3.5 g (57.8 % d. Th.).

DC: PE/EE = 10/6; Rf 0.38.

Smp.: 66 - 67 °C

MS m/z (% relative Int.)

203	(30)	M^{+}
172	(100)	$\text{M}^{+} - 31$
144	(30)	172 - 28



IR (CCl_4)

3650	(O-H frei)
3450	(O-H Brücken)
3080, 3040	(C-H Aromat)
1600, 1480	(C-C Aromat)

¹H-NMR (80 MHz, Benzol-d₆)

6.9 - 6.5	(3H, m, H-8, H-9, H-10)
3.5	(2H, d(b), $-\text{CH}_2-\text{OH}$)
3.1 - 2.4	(7H, m, H-1, H-3, H-5, H-7)
2.0 - 1.4	(4H, m, H-2, H-6)
0.93	(1H, s(b), $-\text{CH}_2-\text{OH}$)

Elementaranalyse $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$ (203.3)

ber. C 76.8	H 8.4
gef. C 76.8	H 8.4

(±)-1-Hydroxymethyl-9-ethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo (ij) chinolizin (±)-16

Zu 30 ml trockenem Ether gibt man 0.6 g (15 mMol) LAH. Hierzu tropft man langsam eine Lösung von 6 g (26 mMol) 14 in 50 ml trockenem Ether. Man rührt noch 10 Minuten nach, hydrolysiert dann mit gesättigter $MgSO_4$ -Lösung, ethert die wäßrige Phase mehrfach aus und arbeitet wie üblich auf. Der Alkohol wird chromatographisch gereinigt (PE/EE = 10/2) und läßt sich dann auch kristallisieren (Hexan).

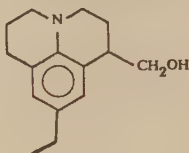
Die Ausbeute beträgt nach der Reinigung 3.3 g (55 % d. Th.).

DC: PE/EE = 10/6; Rf 0.48.

Smp.: 62 - 63 °C

MS m/z (% relative Int.)

231 (40) M^{+}
200 (100) $M^{+} - 31$



IR (CHCl₃)

3400 (O-H Brücken)
1600, 1490 (C-C aromatisch)

¹H-NMR (80 MHz, Benzol-d₆)

6.7 (2H, d, H-8, H-10)
3.5 (2H, d, -CH₂-OH)
3.0 - 1.5 (13H, m)
1.2 (3H, t, Ar-CH₂-CH₃)

Elementaranalyse (MS) C₁₅H₂₁NO

ber. 231.1623

gef. 231.1623

Racematspaltung von rac. 15 mit Campholsäurechlorid³¹⁾

Zu 80 ml Pyridin und 2 g (10 mMol) rac. 15 wurden unter Eiskühlung 2,4 g (14 mMol) festes Campholsäurechlorid 33 portionsweise zugegeben. Die Mischung wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde am Rotationsverdampfer das Pyridin abdestilliert. Der Rest wurde mit Wasser und Ether gelöst, der Ether abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt chromatographisch (PE/EE = 10/2) gereinigt. Die Ausbeute nach der Reinigung betrug 2,6 g (75 % d. Th.).

Dieses Diastereomerengemisch wurde chromatographisch getrennt (selbst gefüllte Säule, Länge 100 cm, Durchmesser 3 cm, Kieselgel 20 - 45 μ m, Laufmittel Benzol). Für jede Trennung wurden 0,25 g Substanz in 3 ml Laufmittel gelöst und mit einer Spritze auf die Säule gegeben. Neben etwa 90 mg Mischfraktion erhielt ich etwa 80 mg einer weniger polaren und die gleiche Menge einer polaren Fraktion. Die eine Fraktion (Rf = ls, Benzol, zweimal entwickelt, Plattenlänge 20 cm) ließ sich gut aus Hexan umkristallisieren. Es wurden farblose Kristalle erhalten. Die andere Fraktion (Rf = us) ließ sich nicht kristallisieren.

Racematspaltung von rac. 15 und rac. 16 mit (-)-Camphansäurechlorid^{28,29)}

Zu 80 ml Pyridin 10 mMol rac. 15 oder rac. 16 wurden unter Eiskühlung 3 g (14 mMol) festes (-)-Camphansäurechlorid 31 portionsweise zugegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde am Rotationsverdampfer das Pyridin abdestilliert. Der Rest wurde mit Wasser und Ether gelöst, der Ether abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (PE/EE = 10/3). Die Ausbeute nach der Reinigung betrug 80 % d. Th..

Dieses Diastereomerengemisch wurde chromatographisch getrennt (selbst gefüllte Säule, Länge 100 cm, Durchmesser 3 cm, Kieselgel 20 - 45 μ m, Laufmittel PE/EE = 10/2). Für jede Trennung wurden 0,5 g Substanz in 3 ml Laufmittel gelöst und mit einer Spritze auf die Säule gegeben. Neben etwa 100 mg Mischfraktion erhielt ich etwa 200 mg einer weniger polaren und die gleiche Menge einer polaren Fraktion. Die Fraktion (Rf = us, PE/EE = 10/2, zweimal entwickelt, Plattenlänge 10 cm) ließ sich gut aus Hexan umkristallisieren. Es wurden farblose Kristalle erhalten. Die Fraktion (Rf = ls) ließ sich nicht kristallisieren.

(1S)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1-carbon-
säure-((1 $\square$)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo[ij]chinolizinyll-
methylester) (**17b**) (Rf = 1s)

Smp.: 96 - 97 °C

MS m/z (% relative Int.)

383 (60) M^{+}
172 (100) $M^{+} - 211$

IR (CHCl₃)

1780 (C=O Lacton)
1730 (C=O Ester)
1590, 1490 (C-C aromatisch)

¹H-NMR (80 MHz, C₆D₆)

6.9 - 6.5 (3H, m, H-8, H-9, H-10)
4.25 (2H, m, -CH₂O₂R)
0.88 (3H, s, -CH₃)
0.83 (3H, s, -CH₃)
0.68 (3H, s, -CH₃)
3.1 - 1.1 (restliche H)

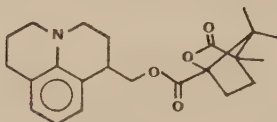
Drehwert (c = 0.73 Benzol)

(α) = - 45.3 bei 589 nm
= - 48.6 bei 578 nm
= - 57.1 bei 546 nm
= -134.1 bei 436 nm
= -380.0 bei 365 nm

Elementaranalyse (MS) C₂₃H₂₉NO₄

ber. 383.2097

gef. 383.2097

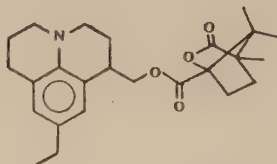


(1S)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo(2.2.1)heptan-1-carbon-
säure-((1E)-2,3,6,7-tetrahydro-9-ethyl-1H,5H-benzo(ij)chinoliziny-
lmethylester) (18a) (Rf = us)

Smp.: 130 - 131 °C

MS m/z (% relative Int.)

411 (100)	M ⁺	
396 (10)	M ⁺ - 15	
383 (4)	M ⁺ - 28	
200 (92)	M ⁺ - 211	



IR (NaCl, Film)

1790	(C=O Lacton)
1740	(C=O Ester)
1610, 1490	(C-C aromatisch)

¹H-NMR (80 MHz, C₆D₆)

6.7	(2H, d(b), H-8, H-9)
4.3	(2H, m, -CH ₂ O ₂ R)
0.85	(3H, s, -CH ₃)
0.8	(3H, s, -CH ₃)
0.7	(3H, s, -CH ₃)
3.0 - 1.0	(restliche H)

Drehwert (c = 2.55 Benzol)

(α)	= 16.9 bei 589 nm
	= 17.9 bei 578 nm
	= 22.9 bei 546 nm
	= 68.6 bei 436 nm

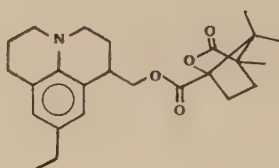
Elementaranalyse (MS) C₂₅H₃₃NO₄

ber. 411.2409
gef. 411.2402

(1S)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo [2.2.1] heptan-1-carbon-
säure-((1E)-2,3,6,7-tetrahydro-9-ethyl-1H,5H-benzo [i,j] chinolizinyll-
methylester) (**18b**) (R_f = 1s)

MS m/z (% relative Int.)

411 (100)	M ⁺
396 (10)	M ⁺ - 15
383 (4)	M ⁺ - 28
200 (100)	M ⁺ - 211



IR (Film, NaCl)

1790	(C=O Lacton)
1740	(C=O Ester)
1610, 1490	(C-C aromatisch)

Drehwert (c = 1.72 Benzol)

(α)	= -25.0 bei 589 nm
	= -27.2 bei 578 nm
	= -33.5 bei 546 nm
	= -84.8 bei 436 nm

(1S,3S)-1,2,2,3-tetramethylcyclopentancarbonsäure

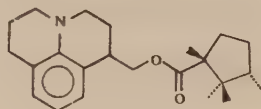
((1E)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo (ij) chinolizinyll-

methylester) (**19a**) (Rf = us)

Smp.: 94 - 95 °C

MS m/z (% relative Int.)

355 (14) M⁺
185 (100) M⁺ - 170



IR (Film, NaCl)

3060, 3020 (C-H aromatisch)
1730 (C=O)
1580, 1480 (C-C aromatisch)

¹H-NMR (80 MHz, Benzol-d₆)

7.0 - 6.5 (3H, m, Aromat)
4.4 - 4.2 (2H, m, -CH₂-O R)
3.2 - 2.4 (7H, m, H-1, H-3, H-5, H-7)
1.9 - 1.2 (4H, m, H-2, H-6)
1.17 (3H, s, CH₃)
1.09 (3H, s, CH₃)
0.75 (3H, d, CH₃)
0.73 (3H, s, CH₃)

Drehwert (c = 4.7 Benzol)

(α) = -22.4 bei 589 nm
= -24.3 bei 578 nm
= -30.6 bei 546 nm
= -90.8 bei 436 nm

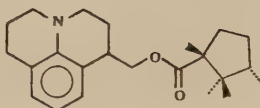
Elementaranalyse C₂₃H₃₃NO₂ (355.5)

ber. C 77.7 H 9.4 N 3.9
gef. C 77.4 H 9.5 N 3.9

(1S,3S)-1,2,2,3-tetramethylcyclopentancarbonsäure
 ((1 $\square$)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizinyll-
 methylester) (**19b**) (Rf = 1s)

MS m/z (% relative Int.)

355 (18) M^{+}
 185 (100) $M^{+} - 170$



IR (Film, NaCl)

3080, 3040 (C-H aromatisch)
 1740 (C=O)
 1600, 1490 (C-C aromatisch)

1 H-NMR (80 MHz, Benzol- d_6)

7.0 - 6.5 (3H, m, Aromat)
 4.5 - 4.0 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}$)
 3.2 - 2.4 (7H, m, H-1, H-3, H-5, H-7)
 2.0 - 1.2 (4H, m, H-2, H-6)
 1.17 (3H, s, $-\text{CH}_3$)
 1.04 (3H, s, $-\text{CH}_3$)
 0.75 (3H, d, $-\text{CH}_3$)
 0.71 (3H, s, $-\text{CH}_3$)

Drehwert (c = 9.2 Benzol)

$(\alpha) = 61.8$ bei 589 nm
 = 65.4 bei 578 nm
 = 76.8 bei 546 nm
 = 162.3 bei 436 nm

Elementaranalyse $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ (355.5)

ber. C 77.7 H 9.4 N 3.9
 gef. C 77.6 H 9.4 N 3.8

Reduktion der diastereomeren Camphansäureester **17b** zu (-)-**15**
und **18a** zu (+)-**16**

Zu 0.5 g (1.3 mMol) LAH in 5 ml trockenem Ether tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 0.5 mMol **17b** oder **18a** in Ether. Man rührt noch eine Stunde nach, hydrolysiert mit Wasser und arbeitet wie üblich auf. Nach chromatographischer Abtrennung (PE/EE = 10/2) des optisch aktiven Hilfsstoffs erhält man den reinen enantiomeren Alkohol, der aus Hexan umkristallisiert wird.

Die Ausbeute nach der Reinigung beträgt 0.089 g (84 % d. Th.) (-)-**15** und 0.093 g (81 % d. Th.) (+)-**16**.

Reduktion der diastereomeren Campholsäureester **19a** und **19b**
zu (+)-**15** und (-)-**15**

0.1 g (2.6 mMol) LAH werden in 10 ml Ether vorgelegt. Hierzu tropft man bei Raumtemperatur 0.45 g (1.3 mMol) **19a** oder **19b** in 20 ml Ether. Man rührt noch 10 Minuten nach, hydrolysiert mit gesättigter MgSO_4 -Lösung, ethert die wäßrige Phase mehrfach aus und arbeitet wie üblich auf. Der Alkohol wird chromatographisch gereinigt (PE/EE = 10/2) und aus Hexan umkristallisiert. Die Ausbeute nach der Reinigung beträgt 0.21 g (81 % d. Th.).

(+)-1-Hydroxymethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo (ij)chinolizin ((+)-**15**)

Smp.: 73 - 74 °C

Drehwert (c = 0.71 Benzol)

$[\alpha]_D = 33.6$ bei 589 nm
= 37.1 bei 578 nm
= 45.4 bei 546 nm
= 129.7 bei 436 nm
= 455.3 bei 365 nm

(-)-1-Hydroxymethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin ((-)-**15**)

Smp.: 73 - 74 °C

Drehwert (c = 0.8 Benzol)

$[\alpha]$ = -33,4 bei 589 nm
= -37,4 bei 578 nm
= -45,1 bei 546 nm
= -129,9 bei 436 nm
= -454,8 bei 365 nm

(+)-1-Hydroxymethyl-9-ethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin ((+)-**16**)

Smp.: 69 - 70 °C

Drehwert (c = 0.75 Benzol)

$[\alpha]$ = 17.2 bei 589 nm
= 18.1 bei 578 nm
= 24.3 bei 546 nm
= 88.2 bei 436 nm

Bestimmung der Enantiomerenreinheit von (-)-**15**

und (+)-**16** mit MOSHERs-Reagenz Lit. 42)

Man verestert 0.15 mmol Alkohol mit 0.25 mmol (+)-Methoxytrifluormethylphenyllessigsäurechlorid (etwa 60 µl) in 0.2 ml Pyridin bei Raumtemperatur. Nach 90 Minuten arbeitet man wie üblich auf. Um eine saubere NMR-Probe zu erhalten, kann man auf eine Reinigung nicht verzichten (PE/EE = 20/1 oder Benzol). Man muß unbedingt darauf achten, daß die Diastereomere vollständig von der Säule gewaschen werden. Der bevorzugte Zerfall eines Diastereomeren bei der Chromatographie kann ausgeschlossen werden, da für das Racemat gleiche Peakflächen im NMR erhalten wurden.

Im ¹⁹F-NMR kann man die diastereomeren Ester nicht unterscheiden. Die Signale für die Methoxyprotonen (Quartett, Kopplung mit Fluor) waren bei 400 MHz im ¹H-NMR jedoch vollständig getrennt, sodaß eine einwandfreie Integration durchgeführt werden konnte.

Demnach haben die Alkohole eine Enantiomerenreinheit, die mit Sicherheit größer als 95 % ist, da kein Signal für das andere Enantiomere beobachtet wurde.

(-)-1-Methyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo[ij]chinolizin ((-)-**20**)³⁹⁾

0.09 g (0.44 mmol) (-)-**15** wurden in 10 ml trockenem Pyridin gelöst und bei 0 °C mit 0.1 g (0.52 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Danach ließ man die Lösung für 15 Stunden im Kühlschrank, versetzte mit Ether, wusch einige Male mit Wasser und arbeitete wie üblich auf. Letzte Reste Pyridin entfernte man durch mehrmaliges Abdestillieren mit Toluol.

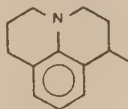
Dieses Rohprodukt des Tosylats wurde in etwa 30 ml Ether gelöst und zu einer Suspension von 0.06 g (16 mmol) LAH in 10 ml Ether gegeben. Man rührte noch 30 Minuten nach, hydrolysierte mit Wasser und arbeitete wie üblich auf.

Eine anschließende Reinigung (10 g Florisil, 100 - 200 mesh, Hexan als Laufmittel) ergab 0.024 g (30 % d. Th.) Produkt, das laut MS immer noch verunreinigt war. Mit Benzol/PE = 2/4 konnte dünnschichtchromatographisch eine gute Trennung von der Verunreinigung erreicht werden.

(SC: Benzol/PE = 1/9).

MS m/z (% relative Int.)

187 (42) M⁺
172 (100) M⁺ - 15



(+)-1-Methoxymethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo[*ij*]chinolizin ((+)-22)⁴⁰⁾

Zu 0.18 g (3.8 mMol) NaH (50 %ige Dispersion in Öl) in 5 ml THF gibt man 0.25 ml (4 mMol) Methyljodid. Hierzu tropft man langsam eine Lösung von 0.1 g (0.5 mMol) (+)-15 in 5 ml THF. Nach zwei Stunden hydrolysiert man mit Wasser, extrahiert mit Ether und arbeitet wie üblich auf.

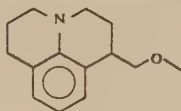
Man erhält 0.085 g (79 % d. Th.) fast sauberes Produkt, das chromatographisch (PE/EE = 30/1) gereinigt wird.

DC: PE/EE = 20/1; R_f 0.28.

PE/EE = 10/6; R_f 0.76.

MS m/z (% relative Int.)

217 (24) M⁺
172 (100) M⁺ - 45



IR (CHCl₃)

3070, 3030 (C-H aromatisch)

1600, 1490 (C-C aromatisch)

1100 (C-O-C)

¹H-NMR (80 MHz, Benzol-d₆)

7.0 - 6.5 (3H, m, aromatisch)
3.38 (2H, dd, H-1' (J_{H-H}⁴ = 1.6 Hz)
3.1 (3H, s, -OCH₃)
3.0 - 1.5 (11H, m, restliche H)

Drehwert (c = 0.65 Benzol)

[α] = 48.8 bei 589 nm

Elementaranalyse (MS) C₁₄H₁₉NO

ber. 217.1467

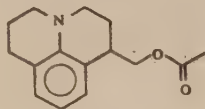
gef. 217.1467

(+)-Essigsäure-((1E)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo[*ij*]chinolizinylmethylester) ((+)-23)

Zu 0.14 g (0.69 mMol) (+)-15 in 20 ml Pyridin tropft man bei 0 °C 0.07 ml Acetylchlorid (1 mMol). Man rührt zwei Stunden nach, versetzt mit Wasser, extrahiert mit Ether und arbeitet wie üblich auf. Letzte Reste Pyridin und Essigsäure entfernt man durch mehrmaliges Abdestillieren mit Toluol. Eine anschließende Reinigung (10 g Florisil (100 - 200 mesh), PE/EE = 10/1 als Laufmittel) ergibt 0.13 g (77 % d. Th.) (+)-23.
DC: PE/EE = 10/6; Rf 0.76.
PE/EE = 10/3; Rf 0.36.

MS m/z (% relative Int.)

245 (36)	M ⁺	
185 (63)	M ⁺ - 60	
172 (100)	M ⁺ - 73	



IR (Film, NaCl)

3060, 3010	(C-H aromatisch)
1730	(C=O)
1590, 1490	(C-C aromatisch)

¹H-NMR (400 MHz, Benzol-d₆)

6.9	(1H, dd, H-10)
6.8	(1H, dd, H-8)
6.61	(1H, t, H-9)
4.3 - 4.1	(2H, m, -CH ₂ -OR)
3.0 - 2.5	(7H, m, H-1, H-3, H-5, H-7)
1.8 - 1.5	(4H, m, H-2, H-6)
1.68	(3H, s, CH ₃ -CO ₂ R)

Drehwert (c = 2.3 Benzol)

[α]	= 59.2 bei 578 nm
	= 75.1 bei 546 nm
	= 179.9 bei 436 nm

Elementaranalyse (MS) C₁₅H₁₉NO₂

ber. 245.1416
gef. 245.1414

(+)-Essigsäure-(1 $\bar{E}$)-2,3,6,7-tetrahydro-9-ethyl-1H,5H-benzo(ij)chinolizinylmethylester) ((+)-24)

Ansatz: 0.05 g (0.22 mMol) (+)-16 in 2 ml Pyridin.

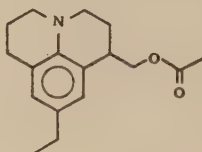
0.04 g (0.5 mMol) Acetylchlorid.

Ausbeute: 0.04 g (69 % d. Th.).

Weitere Einzelheiten siehe (+)-23.

MS m/z (% relative Int.)

273	(56)	M ⁺
258	(12)	M ⁺ - 15
200	(100)	M ⁺ - 73
170	(34)	



¹H-NMR (80 MHz, C₆D₆)

6.82, 6.72 (2H, s(b), H-8, H-10)

4.5 - 4.1 (2H, m, -CH₂-O₂R)

1.74 (3H, s, CH₃-CO₂R)

1.25 (3H, t, ArCH₂-CH₃)

Elementaranalyse (MS) C₁₇H₂₃NO₂

ber. 273.1729

gef. 273.1729

(+)-Essigsäure-((1E)-9-formyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizinyl-methylester) ((+)-25) Lit. 16)

Ansatz : 50 mg (0.2 mmol) (+)-23, 0.1 ml DMF,

0.1 ml POCl_3 .

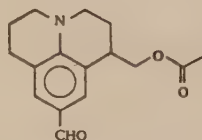
Ausbeute: 49 mg (88 % d. Th.)

DC: PE/EE = 10/6; Rf 0.5.

Weitere Einzelheiten siehe bei 48.

MS m/z (% relative Int.)

273 (40)	M^{+}
213 (100)	$\text{M}^{+} - 60$
200 (72)	$\text{M}^{+} - 73$



IR (Film, NaCl)

2840, 2720	(C-H Aldehyd)
1730	(C=O Ester)
1660	(C=O Aldehyd)
1590, 1510	(C-C aromatisch)

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, Benzol- d_6)

9.8	(1H, s, -CHO)
7.35	(2H, s(b), H-8, H-10)
4.0	(2H, m, $-\text{CH}_2-\text{O}(\text{OC})-\text{CH}_3$ (AB-Teil))
3.0 - 2.2	(7H, m)
1.6 - 1.1	(8H, m)

Drehwert ($c = 1.8$ Benzol)

(α)	= -9.0 bei 589 nm
	= -11.6 bei 578 nm
	= -56.7 bei 436 nm

Elementaranalyse (MS) $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$

ber. 273.1365

gef. 273.1360

(+)-1,9-Dihydroxymethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo [ij] chinolizin ((+)-26)

Zu 0.05 g (1.3 mMol) LAH in 5 ml Ether gibt man eine Lösung von 40 mg (0.15 mMol) (+)-**25** in 5 ml Ether. Man rührt noch 10 Minuten nach, hydrolysiert mit Wasser und arbeitet wie üblich auf. Zum Reinigen wird die Substanz aus Ether umkristallisiert.

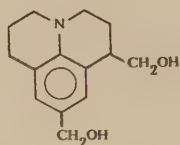
Ausbeute: 29 mg (85 % d. Th.)

DC: EE; Rf 0.28.

Smp.: 96 - 97 °C

MS m/z (% relative Int.)

233	(47)	M ⁺
202	(100)	M ⁺ - 31
184	(12)	202 - 18
172	(30)	
144	(28)	



IR (CHCl₃)

3580	(O-H frei)
3400	(O-H Brücken)
1605, 1495	(C-C Aromat)

¹H-NMR (80 MHz Benzol-d₆)

6.9	(1H, s(b), H-8 oder H-10)
6.8	(1H, s(b), H-8 oder H-10)
4.5	(2H, s, Ar-CH ₂ -OH)
3.6...	(2H, d(b), -CH ₂ -OH)
1.15	(1H, s(b), -CH ₂ -OH)
0.6	(1H, s(b), -CH ₂ -OH)
3.0 - 1.5	(restliche H)

Elementaranalyse (MS) C₁₄H₁₉NO₂

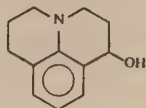
ber. 233.1416

gef. 233.1416

2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin-1-ol (28)

Zu 0.2 g (5.3 mMol) LAH in 10 ml Ether tropft man 1 g (5.3 mMol) 7 in 20 ml Ether. Man rührt noch 30 Minuten nach, hydrolysiert mit Wasser und arbeitet wie üblich auf. Nach chromatographischer Reinigung (PE/EE = 10/3) erhält man 0.8 g (81 % d. Th.) Alkohol.

DC: PE/EE = 10/3; Rf 0.23.



MS m/z (% relative Int.)

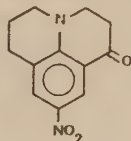
189 (98)	M^{+}
188 (30)	$M^{+} - 1$
170 (100)	$M^{+} - 19$

9-Nitro-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin-1-on (29)²⁰⁾

Zu einer gekühlten Lösung von 4 g (21 mMol) 7 in 30 ml Eisessig gibt man langsam 3 ml (43 mMol) konzentrierte Salpetersäure. Man rührt 5 Minuten nach, saugt die Kristalle ab und kristallisiert aus Ethanol um.

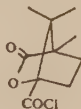
MS m/z (% relative Int.)

232 (100)	M^{+}
202 (22)	$M^{+} - 30$ (NO)
186 (20)	$M^{+} - 46$ (NO ₂)



(-)-Camphansäurechlorid (31)²⁹⁾

In einen 2-Hals-Kolben mit Rückflußkühler werden unter Argon zu 7.5 ml (100 mMol) Thionylchlorid 5 g (25 mMol) (-)-Camphansäure 30 bei 0 °C portionsweise zugegeben. Es wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (5.4 g, 98 % d. Th.) wird ohne weitere Reinigung für die folgenden Reaktionen eingesetzt.



Methoxymethyldiphenylphosphinoxid (34)³⁸⁾

200 g (0.76 Mol) Triphenylphosphin und 66 g (0.83 Mol) Chlormethylmethylether werden in 500 ml trockenem Benzol 96 Stunden bei 50 °C gehalten. Es bildet sich ein weißer Niederschlag von Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid. Man filtriert den Niederschlag ab, wäscht mit Ether nach und erhält 235 g Phosphoniumsalz.

Dieses wird mit 380 ml 30 %iger NaOH versetzt und erhitzt. Das entstehende Benzol wird ständig abdestilliert. Wenn sich kein Benzol mehr abscheidet, läßt man abkühlen, extrahiert viermal mit 150-ml-Portionen Chloroform und arbeitet wie üblich auf.

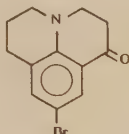
Das Rohprodukt wird aus EE (etwa 800 ml) umkristallisiert, und man erhält 153 g (82 % d. Th.) 34.

9-Brom-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo (ij)chinolizin-1-on (37)²²⁾

Zu 4 g 7 und einer Spatelspitze FeCl₃ in 30 ml CCl₄ tropft man langsam 1.5 ml Brom in 10 ml CCl₄. Die Lösung wird nach dem Zutropfen filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Nach chromatographischer Entfernung polarer Verunreinigungen erhält man 4.4 g (77 % d. Th.) Bromid.

MS m/z (% relative Int.)

265/267 (100) M⁺

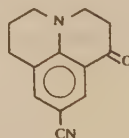


9-Cyano-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo (ij)chinolizin-1-on (38)^{23,71,72)}

4.4 g 77, 40 ml DMF und 2 Spatelspitzen CuCN werden über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit NaOH alkalisch gemacht, filtriert und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1 g (29 % d. Th.) fast sauberes Nitril.

MS m/z (% relative Int.)

212 (96) M⁺

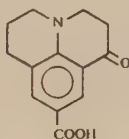


9-Carboxy-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin-1-on (39)^{24,25,26)}

1 g (3.8 mmol) 37 wurde zusammen mit 1 g Ca(OH)_2 und 1 g Benzyltriethylammoniumchlorid in eine Mischung aus 20 ml DMSO und 1 ml Wasser gegeben und unter einer CO -Atmosphäre bei Normaldruck und 110°C unter Rückfluß gerührt. Durch ein Septum spritzte man 1 ml und 5 Stunden später noch einmal 1 ml Ni(CO)_4 ein. Nach 20 Stunden Reaktionszeit wurde überschüssiges Ni(CO)_4 mit einem CO -Strom ausgetrieben und verbrannt (in Bunsenbrenner geleitet). Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit EE extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde die Säure aus Ethanol umkristallisiert.

MS m/z (% relative Int.)

231 (100) M^+



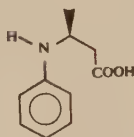
(3S)-3-anilinobuttersäure (40)^{44,45)}

184 g (2.1 Mol) Crotonsäure und 200 g (2.1 Mol) Anilin werden in 1 l Benzol 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Benzol wird abdestilliert, der Rest mit NaOH alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid dreimal extrahiert. Danach wird ganz schwach angesäuert und wiederum mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem üblichen Aufarbeiten erhält man 334 g (89 % d. Th.) Aminosäure als dunkles Öl.

DC: PE/EE = 10/6; Rf 0.3.

MS m/z (% relative Int.)

179	(2)	M ⁺
120	(6)	M ⁺ - 59
86	(14)	
58	(34)	
43	(100)	



IR (Film, NaCl)

3370	(N-H)
3300 - 2500	(O-H)
1710	(C=O)
1600, 1495	(C-C aromatisch)

¹H-NMR (80 MHz, Benzol-d₆)

7.2 - 6.4	(6H, m, Aromat und N-H)
3.7	(1H, m, H-3 (X-Teil))
2.2	(2H, m, H-2 (AB-Teil))
0.9	(3H, d, CH ₃)

Drehwert (c = 5.36 Benzol)

[α] = 24.1 bei 589 nm

(3S)-3-anilinobuttersäuremethylester (41)⁴⁵⁾

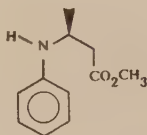
0.1 g (0.6 mmol) **40** in Ether werden so lange mit einer Lösung von Diazomethan in Ether versetzt, bis keine Entfärbung mehr stattfindet. Der Ether wird im Vakuum abdestilliert, und es bleiben 0.097 g (90 % d. Th.) fast sauberer Ester zurück.

Ein anderer Ansatz wurde wie in der Literatur beschrieben mit Methanol in Schwefelsäure verestert.

DC: PE/EE = 10/6; Rf 0.7.

MS m/z (% relative Int.)

193	(22)	M ⁺ ₊
178	(9)	M ⁺ ₊ - 15
120	(100)	M ⁺ ₊ - 73



¹H-NMR (400 MHz, Benzol-d₆)

7.15	(2H, t, meta zu NHR)
6.68	(1H, t, para zu NHR)
6.61	(2H, d, ortho zu NHR)
3.95	(1H, m, H-3 (X-Teil))
2.5	(2H, m, H-2 (AB-Teil))
1.25	(3H, d, CH ₃)

Drehwert (c = 2.4 Chloroform)

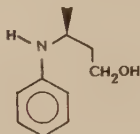
(α) = 6.9 bei 589 nm

(3S)-3-anilinobutan-1-ol (42)

0.2 g (1.1 mMol) 40 in Ether werden zu 0.06 g (1.6 mMol) LAH in Ether getropft. Man rührt noch 15 Minuten nach, hydrolysiert mit Wasser, arbeitet wie üblich auf und erhält 0.17 g (92 % d. Th.) fast sauberen Alkohol.
DC: PE/EE = 10/6; Rf 0.35.

MS m/z (% relative Int.)

165 (13) M^+
120 (100) $M^+ - 45$



IR (Film, NaCl)

3350 (OH Brücken)
1595, 1495 (C-C aromatisch)

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, C_6D_6)

7.3 - 6.4 (5H, m, Aromat)
3.4 (3H, m, H-1, H-3)
1.3 (2H, q, H-2)
0.85 (3H, d, $-\text{CH}_3$)

Elementaranalyse (MS) $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$

ber. 165.1154

gef. 165.1153

(2S)-2-Methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (43)⁴⁵⁾

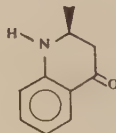
16 g (89 mmol) Aminosäure werden in 500 g Polyphosphorsäure eine halbe Stunde auf 130 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die dunkelrote Mischung auf Eis gegossen, mit NaOH (etwa 400 g) neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 6,9 g (48 % d. Th.) fast sauberes 43.

DC: PE/EE = 10/3; Rf 0,3.

Smp.: 70 °C

MS m/z (% relative Int.)

161 (42) M^{+*}
146 (100) $M^{+*} - 15$



IR (Film, NaCl)

3340 (N-H)
1650 (C=O)
1610 (C-C aromatisch)

¹H-NMR (400 MHz, Benzol-d₆)

8.18 (1H, d, H-5)
7.0 (1H, t, H-7)
6.55 (1H, t, H-6)
6.17 (1H, d, H-8)
3.35 (1H, s(b), N-H)
3.0 (1H, m, H-2 (X-Teil))
2.31 (2H, m, H-3 (AB-Teil))
0.6 (3H, d, CH₃)

Drehwert (c = 0.43 Benzol)

[α] = -218 bei 589 nm

(2S)-2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (44)⁴⁵⁾

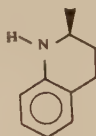
Eine Lösung von 2 g (12.4 mMol) 43 in 60 ml trockenem Ether wird zu einer Mischung von LAH/ AlCl_3 gegeben, die man vorher hergestellt hat, indem man 4 g (30 mMol) AlCl_3 in 35 ml Ether langsam zu einer Lösung von 1.2 g (31 mMol) LAH in 35 ml Ether tropft. Die Mischung wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser hydrolysiert und wie üblich aufgearbeitet. Nach chromatographischer Reinigung (Benzol) erhält man 1.08 g (59 % d. Th.) sauberes 44.

DC: PE/EE = 10/3; Rf 0.55

Benzol; Rf 0.5.

MS m/z (% relative Int.)

147 (35) M^{+}
132 (100) $\text{M}^{+} - 15$



IR (Film, NaCl)

3390 (N-H)
3050, 3010 (C-H aromatisch)
1600, 1485 (C-C aromatisch)

¹H-NMR (80 MHz, Benzol-d₆)

7.1 - 6.3 (4H, m, Aromat)
3.2 - 2.5 (3H, m)
1.6 - 1.3 (2H, m)
0.85 (3H, d, $-\text{CH}_3$)

Drehwert (c = 3.2 Benzol)

(α) = -85.5 bei 589 nm

(3S)-3-Methyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo (ij) chinolizin (45)

0.5 g (3.4 mMol) **44** werden mit 10 ml 1-Brom-3-chlorpropan 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Einzelheiten siehe bei **46**.

Eine Reinigung wurde chromatographisch durchgeführt:

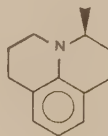
1. Filtriersäule (Florisil (100 - 200 mesh, Hexan),
2. Kieselgelsäule (Benzol).

Ich erhielt 0.38 g (60 % d. Th.) gereinigtes Produkt.

DC: Benzol; Rf 0.63.

MS m/z (% relative Int.)

187	(32)	M^{+}
172	(100)	$M^{+} - 15$
144	(22)	172 - 28



IR (Film, NaCl)

3070, 3040, 3010 (C-H aromatisch)
1600, 1480 (C-C aromatisch)

¹H-NMR (80 MHz, Benzol-d₆)

6.9 - 6.5 (3H, m, H-8, H-9, H-10)
3.2 - 2.5 (7H, m)
2.0 - 1.2 (4H, m)
0.9 (3H, d, -CH₃)

Drehwert (c = 6.7 Benzol)

(α) = -5.4 bei 589 nm
= -5.5 bei 578 nm
= -4.3 bei 546 nm
= 14.7 bei 436 nm
= 150.2 bei 365 nm

Elementaranalyse (MS) C₁₃H₁₇N

ber. 187.1361
gef. 187.1357

(3S)-3-Methyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin-1-on (46)¹³⁻¹⁶⁾

8 g (50 mMol) **43** werden mit 100 ml 1-Brom-3-chlorpropan 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges 1-Brom-3-chlorpropan wird in einer Wasserdampfdestillation entfernt. Danach wird die wäßrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Eine weitere Reinigung kann chromatographisch (CH_2Cl_2) oder durch Kristallisation (Hexan) erreicht werden.

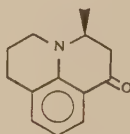
Ausbeute: 6,9 g (69 % d. Th.) leuchtend gelbe Kristalle.

DC: Hexan/i-Propanol = 90/10; Rf 0,5.

Smp.: 80 - 82 °C

MS m/z (% relative Int.)

201 (40) M^{+}
186 (100) $\text{M}^{+} - 15$



IR (Film, NaCl)

1675 (C=O)
1600, 1495 (C-C aromatisch)

¹H-NMR (400 MHz, C_6D_6)

8.15 (1H, d, H-10)
6.8 (1H, d, H-8)
6.5 (1H, t, H-9)
2.85 (1H, m, H-3, X-Teil)
2.6 - 2.2 (2H, m, H-2, AB-Teil)
0.72 (3H, d, $-\text{CH}_3$)

Drehwert (c = 0,87 Benzol)

$[\alpha] = -175.1$ bei 589 nm
= -186.1 bei 578 nm
= -227.1 bei 546 nm

Elementaranalyse (MS) $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$

ber. 201,1154

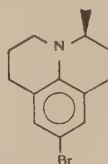
gef. 201,1150

(3S)-9-Brom-3-Methyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin (47)¹⁸⁾

Zu 77 mg (0.4 mMol) 45 in 2 ml Eisessig gibt man bei Raumtemperatur 0.5 ml einer 5 %igen Lösung von Brom in Eisessig. Man rührt 5 Minuten nach, verdünnt mit Wasser, macht mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung alkalisch und arbeitet wie üblich auf. Die Substanz wurde chromatographisch gereinigt (Florisil 100 - 200 mesh, Hexan), und man erhält 80 mg (75 % d. Th.) 47.
DC: Benzol; Rf 0.85.

MS m/z (% relative Int.)

265/267	(30)	M^{+*}
250/252	(88, 84)	$M^{+*} - 15$
172	(100)	250 - 78; 252 - 80



IR (Film, NaCl)

3030	(C-H aromatisch)
1600, 1480	(C-C aromatisch)

¹H-NMR (400 MHz, Benzol-d₆)

6.95	(2H, d, H-8, H-10)
2.85	(2H, m)
2.55	(1H, m)
2.43	(1H, m)
2.35 - 2.2	(3H, m)
1.65 - 1.4	(3H, m)
1.28	(1H, m)
0.78	(3H, d, -CH ₃)

Drehwert (c = 4.3 Benzol)

[α]	= -8.5 bei 589 nm
	= -8.4 bei 578 nm
	= -8.4 bei 546 nm
	= 2.9 bei 436 nm
	= 102.5 bei 365 nm

Elementaranalyse (MS) C₁₃H₁₆NBr

ber.	265.0467
gef.	265.0458

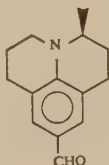
(3S)-9-Formyl-3-Methyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo-
(ij)chinolizin (48) Lit. 16)

Zu einer gekühlten (0 °C) Mischung von 0.27 g (3.7 mMol) DMF und 1.14 g (7.4 mMol) POCl_3 gibt man eine kalte Lösung von 0.54 g (2.9 mMol) 45 in 0.3 ml trockenem Ether. Die Mischung wird 1.5 Stunden auf 100 °C erhitzt, dabei färbt sie sich langsam gelb, grün, schwarzgrün. Nach dem Abkühlen wird mit Eiswasser hydrolysiert, mit NaOH alkalisch gemacht und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 0.54 g (87 % d. Th.) fast sauberen Aldehyd. Die Substanz wurde chromatographisch weiter gereinigt (Florisil 100 - 200 mesh; PE/EE = 10/2).

DC: PE/EE = 10/3; Rf 0.48.

MS m/z (% relative Int.)

215	(40)	M^{+*}
200	(100)	$\text{M}^{+*} - 15$
172	(10)	200 - 28



IR (Film, NaCl)

2850, 2700 (C-H Aldehyd)
 1710 (C=O)
 1600, 1480 (C-C aromatisch)

¹H-NMR (80 MHz, Benzol-d₆)

9.85	(1H, s, CHO)
7.3	(2H, s(b), H-8, H-10)
3.0 - 2.2	(6H, m)
1.5 - 1.2	(5H, m)
0.75	(3H, d, $-\text{CH}_3$)

Drehwert (c = 4.3 Benzol)

$[\alpha]$	= -44.8 bei 589 nm
	= -46.2 bei 578 nm
	= -55.8 bei 546 nm
	= -127.1 bei 436 nm

Elementaranalyse (MS) $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$

ber. 215.1310
 gef. 215.1311

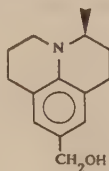
(3S)-9-Hydroxymethyl-3-methyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo-

(ij)chinolizin (49)

Für diese Reaktion wurde völlig sauberes 48 eingesetzt. Man erhält dann nach der Reduktion 49 ohne Nebenprodukte. Eine chromatographische Reinigung (Kieselgel, Aluminiumoxid, Florisil) konnte nicht durchgeführt werden, da die Substanz sich zersetzte. Eine Kristallisation glückte nicht. So wurden 40 mg (0.19 mMol) 48 mit 0.1 g (2.6 mMol) LAH in Ether reduziert. Ich erhielt 36 mg (91 % d. Th.) Alkohol.
DC: PE/EE = 10/6; Rf 0.44.

MS m/z (% relative Int.)

217 (40) $M^{+•}$
202 (100) $M^{+•} - 15$
186 (28) $M^{+•} - 31$



IR (Film, NaCl)

3350 (OH)
1610, 1490 (C-C aromatisch)

¹H-NMR (80 MHz, Benzol-d₆)

6.9 (2H, s, H-8, H-10)
4.55 (2H, s, Ar-CH₂-OH)
1.0 (3H, d, -CH₃)
3.3 - 1.2 (restliche H)

Elementaranalyse (MS) C₁₄H₁₉NO

ber. 217.1467
gef. 217.1465

(3S)-3,9-Dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo-

(ij) chinolizin (50)

Ansatz : 20 mg (0.09 mmol) 49, 5 ml Ethanol,
1 ml konzentrierte HCl, 10 % Pd/C.

Ausbeute: 15 mg (85 % d. Th.).

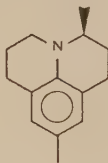
Weitere Einzelheiten siehe bei 52.

MS m/z (% relative Int.)

201 (36) M^{+}
186 (100) $M^{+} - 15$

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, Benzol- d_6)

6.7 (2H, s(b), H-8, H-10)
2.25 (3H, s, Ar- CH_3)
0.95 (3H, d, $-\text{CH}_3$)
3.2 - 1.2 (restliche H)



Elementaranalyse (MS) $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}$

ber. 201.1517

gef. 201.1511

(3S)-9-Ethyl-3-methyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo-
(ij)chinolizin (52)

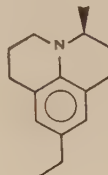
Zu 0.15 g (6.2 mMol) Magnesium in 1 ml Ether tropfte man bei Raumtemperatur 0.2 ml (3.2 mMol) Methyljodid in 1 ml Ether und rührte 1 Stunde nach. Zu diesem Methylmagnesiumjodid gab man eine Lösung von 50 mg (0.23 mMol) **48** in 1 ml Ether und rührte wiederum 1 Stunde nach. Dann hydrolysierte man mit Wasser und arbeitete wie üblich auf.

Das Rohprodukt wurde in 5 ml Ethanol gelöst, mit 1 ml konzentrierter HCl versetzt und in Gegenwart von Pd-Katalysator (10% Pd/C) hydriert. Nach 20 Minuten war die Reaktion beendet, der Katalysator wurde abfiltriert und das Ethanol weitgehend abdestilliert. Es wurde mit Wasser versetzt, mit NaOH neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet.

Die Ausbeute an gereinigter Substanz (Florisil 100 - 200 mesh; Hexan) betrug 30 mg (60 % d. Th.).

MS m/z (% relative Int.)

215 (31) M^{+}
200 (100) $M^{+} - 15$



IR (Film, NaCl)

1610, 1485 (C-C aromatisch)

¹H-NMR (80 MHz, Benzol-d₆)

6.75 (2H, s(b), H-8, H-10)
1.3 (3H, t, Ar-CH₂-CH₃)
1.0 (3H, d, -CH₃)
3.3 - 1.4 (restliche H)

Elementaranalyse (MS) C₁₅H₂₁N

ber. 215.1674

gef. 215.1668

(3S)-9-Cyano-3-methyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo-

(ij)chinolizin (53) Lit. 18)

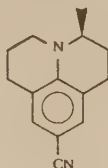
90 mg (0,4 mMol) 48 wurden in 5 ml konzentrierter H_2SO_4 gelöst und auf 0 °C gekühlt. Hierzu gab man bei dieser Temperatur 40 mg NaN_3 (0,7 mMol) in kleinen Portionen. Nach beendeter Zugabe rührte man noch 1 Stunde nach, verdünnte mit Wasser, neutralisierte mit NaOH und arbeitete wie üblich auf. Die Ausbeute nach Chromatographie (Florisil 100 - 200 mesh; PE/EE = 10/1) betrug 10 mg (11% d. Th.).

DC: PE/EE = 10/6; Rf 0,8. Das Nitril lässt sich sehr schwer anfärben!

Smp.: 60 - 61 °C

MS m/z (% relative Int.)

212	(22)	M^{+}
197	(100)	$M^{+} - 15$
169	(24)	



Elementaranalyse (MS) $C_{14}H_{16}N_2$

ber. 212,1313

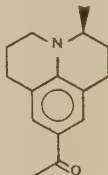
gef. 212,1320

Versuch der Synthese von

(3S)-9-Acetyl-3-methyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo-

(ij)chinolizin (54)

Zu 0,07 g (3 mMol) Magnesium in 0,5 ml Ether tropfte man bei Raumtemperatur 0,1 ml (1,6 mMol) Methyljodid in 1 ml Ether und rührte 1 Stunde nach. Hierzu gab man 8 mg (0,04 mMol) 53 in 0,5 ml Ether, rührte wieder 1 Stunde nach, hydrolysierte mit Wasser und arbeitete wie üblich auf. Es fand keine Reaktion statt und ich isolierte nur unumgesetztes Nitril.



(3S)-9-Benzoyl-3-methyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin (55)¹⁸⁾

70 mg (0.37 mMol) 45, 85 mg (0.43 mMol) Benzanilid und 80 mg (0.5 mMol) POCl₃ wurden 1 Stunde auf 120 °C erhitzt. Man ließ abkühlen, gab 1 ml konzentrierte HCl zu der Lösung und erhitze noch einmal für 15 Minuten unter Rückfluß. Dann wurde mit Wasser verdünnt, mit NaOH neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet. Man erhielt 55 mg (51 % d. Th.) 55.

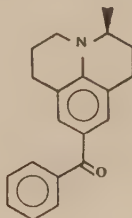
Smp.: 93 - 94 °C

MS m/z (% relative Int.)

291 (44) M⁺
276 (100) M⁺ - 15
105 (48)

IR (CHCl₃)

1625 (C=O)
1580, 1500 (C-C aromatisch)



¹H-NMR (80 MHz, Benzol-d₆)

7.6 - 8.0 (7H, m, Aromaten H)
0.78 (3H, d, -CH₃)
3.0 - 1.0 (restliche H)

Elementaranalyse (MS) C₂₀H₂₁NO

ber. 291.1623

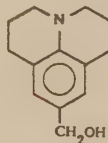
gef. 291.1624

9-Hydroxymethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin (71)

Ergänzend zu den Literaturangaben muß noch gesagt werden, daß der Alkohol sich bei der Chromatographie (Florisil, Aluminiumoxid, Kieselgel) zersetzt.
DC: PE/EE = 10/6; R_f 0.44.

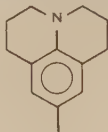
MS m/z (% relative Int.)

203 (22) M⁺
186 (30) M⁺ - 17
40 (100)



9-Methyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin (72)

0.5 g 71 wurden in 20 ml Ethanol mit 2 ml konzentrierter HCl versetzt und mit 10% Palladium auf Aktivkohle bei leichtem Überdruck hydriert. Nach etwa 15 Minuten war die Reaktion beendet, der Katalysator wurde abfiltriert, das Ethanol abdestilliert, alkalisch gemacht und wie üblich aufgearbeitet.
DC: PE/EE = 10/6; Rf 0.86.

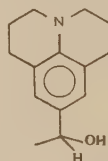


MS m/z (% relative Int.)

187 (100)	M^{+*}
186 (90)	$M^{+*} - 1$

9-Hydroxyethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin (73)

Aus 0.15 g (6.2 mMol) Magnesium und 0.2 ml (3.2 mMol) Methyljodid bereitete man Methylmagnesiumjodid. Hierzu tropfte man 0.15 g (0.75 mMol) 70. Man rührte 1 Stunde nach, hydrolysierte mit Wasser und arbeitete wie üblich auf.

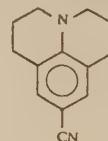


MS m/z (% relative Int.)

217 (45)	M^{+*}
202 (100)	$M^{+*} - 15$
172 (22)	$M^{+*} - 45$

9-Cyano-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin (74)¹⁸⁾

Das Nitril wurde wie in der Literatur beschrieben dargestellt. Es konnten jedoch nie die guten Ausbeuten der Literatur erreicht werden. Bei allen Ansätzen lag die Ausbeute bei 10 - 20 %.



MS m/z (% relative Int.)

198 (100)	M^{+*}
169 (26)	

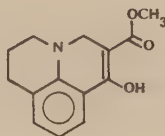
1-Oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin-2-carbonsäure-
methylester (80) Lit. 2)

0,56 g (3 mMol) **7** werden in 25 ml Dimethylcarbonat (DMC) gelöst und mit 0,25 ml trockenem Methanol und 0,15 g (6mMol) NaH versetzt. Anschließend wird zwei Stunden unter Rückfluß gekocht, dann mit Wasser hydrolysiert, das überschüssige DMC am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit Ether aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird aus Hexan umkristallisiert. Man erhält 0,58 g (79 % d. Th.) leuchtend hellgelbe Kristalle.

DC: PE/EE = 10/2; Rf 0,33.

MS m/z (% relative Int.)

245 (34) M^{+}
186 (100) $M^{+} - 59$



IR (CHCl₃)

3080, 3040, 3020 (C-H aromatisch)
1735 (C=O)
1670 (C=C Enolform)
1600, 1500 (C-C aromatisch)

¹H-NMR (80 MHz, Benzol-d₆)

8.1 (1H, m, H-10)
6.75 (1H, m, H-8)
6.48 (1H, t, H-9 $J_{H-H} = 7$ Hz)
3.35 (3H, s, -CO-CH₃)
3.4 - 1.2 (9H, m, restliche H)

Elementaranalyse C₁₄H₁₅NO₃ (245.3)

ber. C 68.6 H 6.2 N 5.7
gef. C 68.0 H 6.6 N 5.6

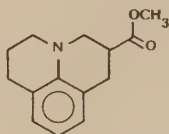
2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin-2-carbonsäure-
methylester (81) Lit. 2)

0.5 g (2 mmol) **80** wurden in 30 ml Methanol gelöst, mit 4 Tropfen Per-
chlorsäure (70 %ig) und Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) versetzt. Nach 72
Stunden Hydrierung bei leichtem Überdruck wurde die Reaktionsmischung in
üblicher Weise aufgearbeitet. Die Ausbeute betrug 0.18 g (38 % d. Th.) nach
Chromatographie (PE/EE = 10/1).
DC: PE/EE = 10/2; Rf 0.45.

Smp.: 39 °C

MS m/z (% relative Int.)

231 (100) M^{+}
172 (50) $M^{+} - 59$



IR (Film, NaCl)

3080, 3020, 3000 (C-H aromatisch)
1730 (C=O)
1595, 1490 (C-C aromatisch)

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, Benzol- d_6)

6.9 - 6.5 (3H, m, Aromat)
3.33 (3H, s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$)
3.1 - 1.4 (11H, m, restliche H)

Elementaranalyse $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (231.3)

ber. C 72.7 H 7.4 N 6.1
gef. C 72.8 H 8.1 N 5.7

2-Phenylthio-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin-1-on (84)⁴⁷⁻⁵⁰⁾

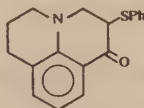
6.9 ml (11 mMol) n-Butyllithium (15 %ig) gab man durch ein Septum zu einer gekühlten Lösung von 1.54 ml (11 mMol) Diisopropylamin in 15 ml THF. Nach 15 Minuten Rühren bei dieser Temperatur war die Lösung gebrauchsfertig.

Zu diesem LDA tropfte man bei -78 °C langsam eine Lösung von 1 g (5.3 mMol) **7** in 5 ml THF und rührte 30 Minuten bei dieser Temperatur nach. Dann gab man mit einer Spritze das kalte Enolat zu einer Lösung von 1.39 g (6.4 mMol) Diphenyldisulfid in 10 ml THF, die Raumtemperatur hatte, und rührte 1.5 Stunden nach. Nach der üblichen Aufarbeitung und chromatographischen Reinigung (PE/EE = 10/3) erhielt man 0.66 g (42 % d. Th.) Produkt.

DC: PE/EE = 10/6; Rf 0.66.

MS m/z (% relative Int.)

295 (72) M^{+}
186 (100) $M^{+} - 109$

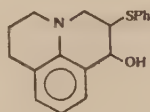


2-Phenylthio-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin-1-ol (85)⁴⁷⁻⁵⁰⁾

Zu einer Lösung von 0.1 g (2.6 mMol) LAH in 10 ml Ether tropfte man eine Lösung von 0.3 g (1 mMol) **84** in 20 ml Ether. Man rührte noch eine Stunde nach, hydrolysierte mit Wasser, arbeitete wie üblich auf und erhielt 0.2 g (70 % d. Th.) Produkt.

MS m/z (% relative Int.)

297 (100) M^{+}
170 (100) $M^{+} - 109 - 18$



(±)-2-Hydroxymethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin (88)

Ansatz : 0.33 g (1.4 mMol) **81** in 30 ml Ether,

0.1 g (2.6 mMol) LAH.

Ausbeute: 0.16 g (57 % d. Th.) nach Chromatographie (PE/EE = 10/1)

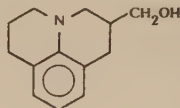
DC: PE/EE = 10/6; Rf 0.4.

Weitere Einzelheiten siehe bei (±)-**15**.

Die erhaltene Substanz war laut MS ein Gemisch.

MS m/z (% relative Int.)

203 (40) M⁺



(±)-2-Methyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizin (89)

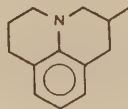
Ansatz : 0.04 g (0.2 mMol) **88**, 0.1 g (0.52 mMol) p-Toluolsulfon-
säure, 0.03 g (8 mMol) LAH.

Ausbeute: 10 mg (28 % d. Th.)

Weitere Einzelheiten siehe bei (-)-**20**.

MS m/z (% relative Int.)

187 (100) M⁺



IR (Film, NaCl)

3060, 3030, 3010 (C-H aromatisch)

1590, 1485 (C-C aromatisch)

¹H-NMR (80 MHz, Benzol-d₆)

6.9 - 6.5 (3H, m, Aromat)

0.8 (3H, d, -CH₃)

3.0 - 1.0 (11H, m, restliche H)

Elementaranalyse (MS) C₁₃H₁₇N

ber. 187.1361

gef. 187.1357

(±)-2-Methoxymethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo[ij]chinolizin (90)

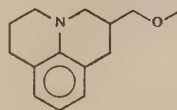
Ansatz : 0.35 g (15 mmol) NaH in 10 ml THF, 0.25 ml (4 mmol) Methyljodid,
0.1 g (0.5 mmol) 88.

Ausbeute: 88.6 mg (83 % d. Th.)

Weitere Einzelheiten siehe bei (+)-22.

MS m/z (% relative Int.)

217 (30) M^{+}



IR (Film, NaCl)

3060, 3040, 3020 (C-H aromatisch)

1600, 1500 (C-C aromatisch)

1115 (C-O-C)

1 H-NMR (80 MHz, Benzol- d_6)

7.0 - 6.5 (3H, m, aromatisch)

3.1 (3H, s, $-OCH_3$)

3.3 - 1.5 (13H, m, restliche H)

Elementaranalyse $C_{14}H_{19}NO$ (217.3)

ber. C 77.4 H 8.8 N 6.5

gef. C 77.2 H 9.2 N 7.0

(±)-Essigsäure-((2)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo(ij)chinolizinyl-
methylester) (91)

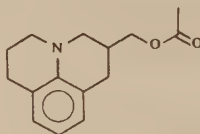
Ansatz : 0.05 g (0.25 mmol) 88, 0.04 g Acetylchlorid,
2 ml Pyridin.

Ausbeute: 14 mg (23 % d.Th.).

Weitere Einzelheiten siehe bei (+)-23.

MS m/z (% relative Int.)

245 (6) M^+



IR (Film, NaCl)

3060, 3030, 3010 (C-H aromatisch)

1730 (C=O)

1600, 1500 (C-C aromatisch)

1 H-NMR (80 MHz, Benzol- d_6)

7.0 - 6.4 (3H, m, Aromat)

3.9 (2H, t, $-\text{CH}_2-\text{OR}$)

1.7 (3H, s, $\text{CH}_3-\text{CO}_2\text{R}$)

3.1 - 1.3 (11H, m, restliche H)

Elementaranalyse $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (245.3)

ber. C 73.4 H 7.8 N 5.7

gef. C 73.0 H 8.2 N 5.8

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1a G. Snatzke (ed.)
Optical Rotatory Dispersion and Circular
Dichroism in Organic Chemistry,
Heyden, London 1967
- 1b F. Chiardelli, P. Salvadori (eds.)
Fundamental Aspects and Recent Developments in
Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism,
Heyden, London 1973
- 1c S.F. Mason (ed.)
Optical Activity and Chiral Discrimination,
D. Reidel Publishing Company,
Dordrecht 1979
- 1d G. Snatzke
Angew. Chem. 80, 15 (1968)
- 1e G. Snatzke
Angew. Chem. 91, 380 (1979)
- 1f G. Snatzke
Pure & Appl. Chem. 51, 769 (1979)
- 2 G. Hoffmann
Dissertation, Ruhr-Universität Bochum (1979)
- 3 DMS UV-Atlas organischer Verbindungen Bd. 2
Verlag Chemie, Weinheim 1971
- 4 J.R. Platt
J. Chem. Phys. 17, 484 (1949)
- 5 J.N. Murrell
The Theory of the Electronic
Spectra of Organic Molecules,
Methuen, London; Wiley, New York, 1963
- 6 H. Sponer, G. Nordheim, A.L. Sklar, E. Teller
J. Chem. Phys. 7, 207 (1939)
- 7 F.A. Matsen, W.W. Roberson, R.L. Chuoke
Chem. Rev. 41, 273 (1947)
- 8 S. Nagakura et al.
Bull. Chem. Soc. Jpn. 37, 1336 (1964)
- 9 J.R. Platt
J. Chem. Phys. 19, 263 (1951)

- 10 J. Petruska
J. Chem. Phys. 34, 1120 (1961)
- 11a A. Moscovitz
Tetrahedron 13, 48 (1961)
- 11b A. Moscovitz et al.
J. Amer. Chem. Soc. 84, 1945 (1962)
- 12 J.A. Schellmann
J. Chem. Phys. 44, 55 (1966)
- 13 Organic Syntheses
Coll. Vol. 3, 504
- 14 G. Pinkus
Chem. Ber. 25, 2802 (1892)
- 15 H. Katayama
J. Heterocyclic Chem. 19, 925 (1982)
- 16 F. Benington, R.D. Morin, L.C. Clark jr.
J. Org. Chem. 21, 1470 (1956)
- 17 F.G. Mann, B.B. Smith
J. Chem. Soc. (1951), 1898
- 18 P.A.S. Smith, Tung-Yin Yu
J. Org. Chem. 17, 1281 (1952)
- 19 J.E. Thorpe et al.
J. Agric. Food Chem. 29, 576 (1981)
- 20 P.I. Ittyerah, F.G. Mann
J. Chem. Soc. (1958), 467
- 21 E. Heilbronner, H. Bock
Das HMO-Modell und seine Anwendung,
Verlag Chemie, Weinheim 1968, Seite 119
- 22 Organikum
12. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften,
Berlin 1973, Seite 344
- 23 D.T. Mowry
Chem. Rev. 42, 189 (1948)
- 24 H. Dietrich
Dissertation, Ruhr-Universität Bochum (1981)
- 25 M. Nakayama, T. Mizoroki
Bull. Chem. Soc. Jpn. 42, 1124 (1969)
- 26 L. Cassar, M. Foá
J. Organomet. Chem. 51, 381 (1973)

- 27 A. Reissert
Chem. Ber. 24, 841 (1891)
- 28 H. Gerlach
Helv. Chim. Acta 51, 1587 (1968)
- 29 H. Gerlach
Helv. Chim. Acta 61, 2773 (1978)
- 30 J. Jaques, A. Collet, S.H. Wilen
Enantiomers, Racemates and Resolutions,
Wiley 1981, Seite 332
- 31a H. Rupe, C.H. Kloppenburg
Helv. Chim. Acta 2, 364 (1919)
- 31b H. Rupe, P. Luger
Helv. Chim. Acta 3, 272 (1920)
- 31c V. Rautenstrauch, G. Ohloff
Helv. Chim. Acta 54, 1776 (1971)
- 31d W. Schoenfelder, G. Snatzke
Chem. Ber. 113, 1855 (1980)
- 32 K. Netzke
Diplomarbeit, Ruhr-Universität Bochum (1981)
- 33 W. Schoenfelder
Dissertation, Ruhr-Universität Bochum (1977)
- 34 U. Schöllkopf, R. Schröder
Angew. Chem. 84, 289 (1972)
- 35 D. Hoppe
Angew. Chem. 86, 878 (1974)
- 36 P. Magnus, G. Roy
Organometallics 1, 553 (1982)
- 37 R.F. Cunico, H.S. Gill
Organometallics 1, 1 (1982)
- 38 S. Warren et al.
J. Chem. Soc. Perkin I, 3099 (1979)
- 39a H. Rapoport, R.M. Bonner
J. Amer. Chem. Soc. 73, 2872 (1951)
- 39b A. Eschenmoser, A. Frey
Helv. Chim. Acta 35, 1660 (1952)
- 39c E. Hardegger, H. Furter, J. Kiss
Helv. Chim. Acta 41, 2401 (1958)

- 40 A. McKillop, B.D. Howard, R.J. Kobylecki
Synth. Commun. 4, 35 (1974)
- 41a Merck "Kontakte", 1, 54 (1985)
b Merck "Kontakte", 2, 22 (1985)
(Hervorragende Übersicht mit einer
Fülle von Literaturstellen!)
- 42 H.S. Mosher et al.
J. Org. Chem. 34, 2543 (1969)
- 43 H. Wieland, O. Hettche, T. Hoshino
Chem. Ber. 61, 2377 (1928)
- 44 R.C. Elderfield, A. Maggiolo
J. Amer. Chem. Soc. 71, 1906 (1949)
- 45 M.P. Paradisi, A. Romeo
J. Chem. Soc. Perkin I, 596 (1977)
- 46a R.M. Coates, J.E. Shaw
J. Org. Chem. 35, 2597 (1970)
- 46b R.M. Coates, J.E. Shaw
J. Org. Chem. 35, 2601 (1970)
- 47 B.M. Trost
Acc. Chem. Res. 11, 453 (1978)
- 48 B.M. Trost
Chem. Rev. 78, 363 (1978)
- 49 B.M. Trost et al.
J. Amer. Chem. Soc. 97, 438 (1975)
- 50 B.M. Trost et al.
J. Amer. Chem. Soc. 98, 4887 (1976)
- 51 Joint Commission for Spectroscopy of IAU and IUPAC
J. Chem. Phys. 23, 1997 (1955)
- 52a W.N. Speckamp, U.K. Pandit et al.
Tetrahedron 22, 2413 (1966)
- 52b G.F. Katekar
Aust. J. Chem. 25, 1283 (1972)
- 53 G. Hallas et al.
J. Chem. Soc. Perkin II, 1292 (1981)
- 54 D.A.R. Williams et al.
J. Chem. Res. (S), 152 (1979)

- 55 G. Puzicha
Dissertation, Ruhr-Universität Bochum (1987)
(In Vorbereitung)
- 56 St. Christoskova, N. Berova, E. Simova, St. Spassov,
B. Kurtev, G. Snatzke
F.E.C.S. International Conference on
Circular Dichroism,
Sofia, Bulgarien,
Conference Proceedings 6, 315 (1985)
- 57 M. Legrand, M.J. Rougier in H.B. Kagan:
Stereochemistry, Fundamentals and Methods, Vol. 2
Thieme, Stuttgart 1977
- 58 S. Gegner
Diplomarbeit, Ruhr-Universität Bochum (1986)
- 59 E.J. Corey, G. Schmidt
Tetrahedron Let. (1979), 399
- 60 E.J. Corey, J.W. Suggs
Tetrahedron Let. (1975), 2647
- 61a J.S. Belew, C. Tek-Ling
Chem. & Ind. (1967), 1958
- 61b E.F. Pratt, J.F. v. De Castle
J. Org. Chem. 26, 2973 (1961)
- 62 Houben-Weyl
Methoden der organischen Chemie, Oxidation II, 972
Thieme, Stuttgart 1975
- 63 Fieser and Fieser
Reagents for Organic Synthesis
Wiley 1980, Band 8, Seite 11
- 64 G. Snatzke
Tetrahedron 21, 439 (1965)
- 65 W.H. Pirkle, J.M. Finn
J. Org. Chem. 46, 2935 (1981)
- 66 W.H. Pirkle, D.W. House
J. Org. Chem. 44, 1957 (1979)
- 67 W.H. Pirkle, J.M. Finn
J. Org. Chem. 47, 4037 (1982)
- 68 W.H. Pirkle, J.L. Schreiner
J. Org. Chem. 46, 4988 (1981)
- 69 W.H. Pirkle, D.W. House, J.M. Finn
J. Chromatogr. 192, 143 (1980)

- 70 H. Günther
NMR-Spektroskopie,
Thieme, Stuttgart 1983
- 71 L. Friedmann, H. Shechter
J. Org. Chem. 26, 2522 (1961)
- 72 R.A. Henry, C.A. Heller, B.W. Moore
J. Org. Chem. 40, 1760 (1975)
- 73 P. Crabbé
Chem. Ind. (London) (1969), 917
- 74 P.S. Portoghese
J. Pharm. Sci. 53, 228 (1964)
- 75 W.A. Cowdrey, E.D. Hughes, C.K. Ingold
J. Chem. Soc. (1937), 1208
- 76 H.H. Jaffé, M. Orchin
Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy,
J. Wiley, New York 1962, Seite 254
- 77 G. Snatzke in F. Korte (ed.)
Methodicum Chemicum
Bd. 1/1 Analytik, Seite 426
Thieme, Stuttgart 1973
- 78 D.N. Kirk
Tetrahedron 42, 777 (1986)
- 79 G.H. Posner, G.M. Gurria, K.A. Babiak
J. Org. Chem. 42, 3173 (1977)

8. LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name	Karl Netzke
Geburtsdatum	18.08.1952
Geburtsort	Wangerin, Kreis Labes (Pommern)
Familienstand	Heirat am 31.01.1977 mit Hedda Kunert
Eltern	Alexander Netzke und Gertrud Netzke geb. Fehser

Schul Ausbildung

1959 - 1963	Evangelische Volksschule Wilhelmsschule in Dorsten-Holsterhausen
1963 - 1972	Gymnasium Petrinum in Dorsten, Abschluß: Reifeprüfung

Hochschulausbildung

Okt. 1972	Aufnahme des Chemie-Studiums an der Ruhr-Universität Bochum
April 1976	Diplom-Vorprüfung
Okt. 1980	Abschluß des theoretischen Teils der Diplom-Hauptprüfung
Okt. 1980 - Sept. 1981	Anfertigung der Diplom-Arbeit
22. Sept. 1981	Beendigung des Studiums und Diplom-Urkunde
Sept. 1982 - Nov. 1986	Anfertigung der vorliegenden Dissertation

Beruflicher Werdegang

Okt. 1981 - Aug. 1982	Ausbildertätigkeit im Berufs- förderungswerk in Oberhausen
Sept. 1982 - Okt. 1984	Stelle als wissenschaftliche Hilfskraft an der Ruhr-Universität Bochum und Be- ginn der Dissertation
Seit Nov. 1984	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehr- stuhl für Strukturchemie

